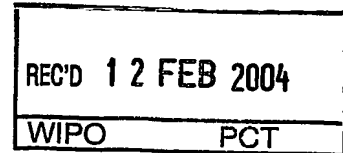


BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND



EP03/14423

Prioritätsbescheinigung über die Einreichung einer Patentanmeldung

Aktenzeichen: 102 59 382.5

Anmeldetag: 18. Dezember 2002

Anmelder/Inhaber: Abbott GmbH & Co KG,
65205 Wiesbaden/DE

Bezeichnung: 3-Substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]
pyrimidin-4-on-Derivate, ihre Herstellung
und Verwendung

IPC: C 07 D, A 61 K, A 61 P

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 15. Januar 2004
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Wallner

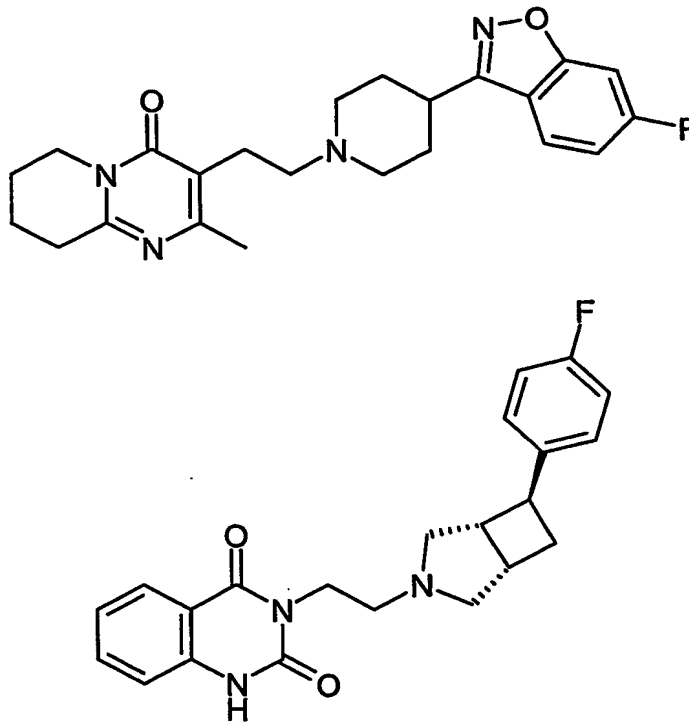
**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

3-Substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

- Die Erfindung betrifft 3-substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, ihre Herstellung und ihre Verwendung insbesondere zu therapeutischen Zwecken, z.B. bei der Behandlung von Depressionen.

- 10 ZNS-Erkrankungen betreffen heutzutage große Bevölkerungsteile. Insbesondere sind etwa 20 % aller Frauen und 12 % aller Männer in ihrem Leben von psychiatrischen Erkrankungen wie Gemütsstörungen, z.B. Depressionen betroffen.

Derzeit werden eine Vielzahl von Strategien zur Behandlung psychiatrischer Erkrankungen diskutiert und teilweise auch angewendet. Beispielsweise werden selektive Dopamin D4/5-HT₂-Rezeptor-Antagonisten, wie Risperidon (vgl. auch EP 0 196 132) und Belaperidon,



für die Behandlung von Psychosen vorgeschlagen.

- 20 Einem anderen Ansatz zufolge versucht man, einen als das antidepressive Wirkprinzip geltenden Anstieg der Serotoninkonzentration im synaptischen Spalt dadurch zu bewirken, dass man einerseits die aktive Wiederaufnahme (Reuptake) von Serotonin und/oder präsynaptische Serotonin-Autorezeptoren medikamentös blockiert.

Beispielsweise entfalten die klassischen Antidepressiva und auch die neueren selektiven Serotonin-Reuptakehemmer (SSRIs), wie z.B. Paroxetine oder Fluoxetine, ihre antidepressive Wirkung unter anderem durch die Inhibierung der aktiven Wiederaufnahme des Transmitters in die präsynaptischen Nervenendigungen. Leider tritt dabei die antidepressive Wirkung erst nach einer Behandlungsdauer von mindestens 3 Wochen ein. Zudem sind etwa 30 % der Patienten therapieresistent.

Durch die Blockade präsynaptischer Serotonin-Autorezeptoren soll die negative Rückkopplung auf die Serotoninfreisetzung aufgehoben und damit die aktuelle Transmitterkonzentration erhöht werden.

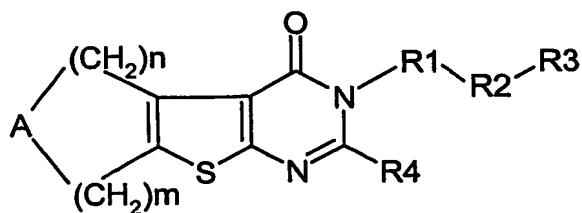
Nach bisherigem Wissen handelt es sich bei dem präsynaptischen Serotonin-Autorezeptor um den 5-HT_{1B/D}-Subtyp. Es sei bemerkt, dass die beiden den humanen 5-HT_{1B/D}-Subtyp kodierenden Gene zunächst mit 5-HT_{1Dα} und 5-HT_{1Dβ} bezeichnet worden waren und anschließend die Bezeichnungen 5-HT_{1B} und 5-HT_{1D} erhielten. Die selektive Blockade durch 5-HT_{1B/D}-Antagonisten sollte demnach die Serotonin-Freisetzung im Gehirn erhöhen. Jedoch wird die Serotonin-Freisetzung im Cortex nach systemischer Gabe des selektiven 5-HT_{1B}-Antagonisten GR 127 935 überraschenderweise vermindert. Eine Erklärung könnte die Stimulierung von somatodendritischen 5-HT_{1A}-Rezeptoren in der Raphe Region durch das freigesetzte Serotonin sein, wodurch die Feuerrate serotonerger Neuronen und damit die Serotonin-Ausschüttung gehemmt wird.

Einer weiteren Strategie zufolge versucht man daher, die autoinhibitorischen Effekte in serotonergen Ursprungsgebieten zu umgehen, indem man sowohl die präsynaptischen 5-HT_{1B/D}-Rezeptoren als auch den 5-HT_{1A}-Rezeptor blockiert, um die terminale Serotonin Freisetzung anzuheben bzw. das neuronale Feuern zu verstärken (Starkey and Skingle, Neuropharmacology (1994) 33 (3-4) 393; vgl. auch WO 95/31988).

Dieser Strategie folgend werden bestimmte 3-substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-Derivate (WO 98/11110; WO 98/56792; WO 98/56793; WO 99/07711) mit einer hohen Affinität zu den Serotoninrezeptoren 5-HT_{1B/D} und 5-HT_{1A} als Wirkstoffe, beispielsweise zur Behandlung von Depressionen, vorgeschlagen. Darüber hinaus werden neurodegenerative und neuropsychiatrische Erkrankungen in WO 00/41696 und die zerebrale Ischämie in WO 00/41695 als weitere therapeutische Verwendungen dieser Derivate angegeben.

Überraschenderweise stellte man nun fest, dass weitere 3-substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-Derivate besonders wertvolle pharmakologische Eigenschaften aufweisen und daher in besonderer Weise für die Therapie geeignet erscheinen.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher Verbindung der Formel (I)



5

worin

A für O, S, SO, NR₅ oder CH₂ steht;

R₅ für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl steht;

R₄ für H oder Methyl steht;

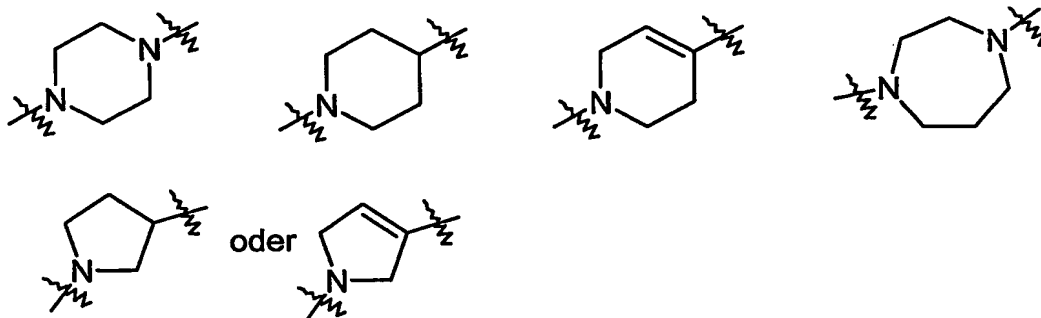
15 n 1 oder 2 bedeutet;

m 1 oder 2 bedeutet;

R₁ für C₁₋₈-Alkylen steht;

20

R₂ für eine Gruppe der Formel



steht;

25

R₃ für 5-gliedriges Heteroaryl steht, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann, wobei das Heteroaryl und gegebenenfalls der kondensierte Aryl- oder Heteroarylrest 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl,

C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen können, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂ und -NH(R₆) ausgewählte Substituenten tragen können; und die Reste

R₆ unabhängig voneinander für C₁₋₅-Alkyl stehen,

sowie physiologisch verträgliche Salze davon.

Bevorzugte Ausführungsformen dieses Gegenstandes sind in den anliegenden Ansprüchen beschrieben.

Zu den physiologisch verträglichen Salzen gehören im vorliegenden Fall vornehmlich Säureadditionssalze, wozu insbesondere Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit

anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Salpetersäure oder

Phosphorsäure, oder organischen Säuren, insbesondere Carbonsäuren, z.B. Essigsäure, Weinsäure, Milchsäure, Citronensäure, Äpfelsäure, Mandelsäure, Ascorbinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Gluconsäure oder Sulfonsäuren, z. B. Methansulfonsäure, Benzolsulfonsäure und Toluolsulfonsäure, und dergleichen zählen.

Soweit die erfindungsgemäßen Verbindungen Asymmetriezentren aufweisen, sind Racemate sowie optische Isomere als Gemische oder in Reinform (Enantiomere, Diastereomere) umfasst. Für therapeutische Zwecke kann man Enantiomeren-Gemische verwenden. Diastereomere werden wegen unterschiedlicher physikochemischer Eigenschaften vorzugsweise als im Wesentlichen reine Diastereomere verwendet.

Der Begriff "Alkyl, Alkoxy etc." umfasst geradkettige oder verzweigte Alkylgruppen, wie -CH₃, -C₂H₅, n-Propyl, -CH(CH₃)₂, n-Butyl, -CH(CH₃)-C₂H₅, Isobutyl, -C(CH₃)₃, n-Pentyl oder n-Hexyl, insbesondere CH₃, C₂H₅ oder CH(CH₃)₂, vorzugsweise mit - soweit nicht anderes angegeben ist - 1 bis 8, insbesondere 1 bis 6 und besonders bevorzugt 1 bis 5 Kohlenstoffatomen; als Substituent einer des Rests R₃ umfasst „Alkyl, Alkoxy etc.“ vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome. Alkylthio steht vorzugsweise für -SCH₃.

Der Begriff „Halogenalkyl“ meint Alkyl, das partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. CH₂F, CHF₂, CF₃, CH₂Cl, 2-Fluorethyl, 2-

Chlorethyl oder 2,2,2-Trifluorethyl; als Substituent des Rests R3 bedeutet Halogenalkyl vorzugsweise CHF₂ und vor allem CF₃.

5 Der Begriff „Halogenalkoxy“ meint Alkoxy, das partiell oder vollständig durch Fluor, Chlor, Brom und/oder Iod substituiert ist, also z.B. die den vorstehend aufgezählten Halogenalkylresten entsprechenden Halogenalkoxyreste; als Substituent des Rests R3 bedeutet Halogenalkoxy vorzugsweise OCHF₂ und vor allem OCF₃.

10 Acyl meint -COR, worin R für Alkyl, Aryl oder Aralkyl stehen kann. Demnach steht Acyl insbesondere für C₁₋₅-Alkyl-CO-, Aryl-CO-, Arylmethyl-CO- und Arylethyl-CO-, z.B. Acetoxy und Benzoyl.

Alkoxycarbonyl meint -COOAlkyl mit vorzugsweise 1 bis 5 Kohlenstoffatomen im Alkylteil, also C₁₋₅-Alkyl-O-CO-, wie -CO-OCH₃, -CO-OC₂H₅, -CO-OCH₂-C₂H₅, -CO-OCH(CH₃)₂, n-Butoxycarbonyl, -CO-OCH(CH₃)-C₂H₅, -CO-OCH₂-CH(CH₃)₂, -CO-OC(CH₃)₃, insbesondere -CO-OCH₃, -CO-OC₂H₅, -CO-OCH(CH₃)₂ oder -CO-OCH₂-CH(CH₃)₂.

20 Aryl meint insbesondere einen Aromaten mit einer 5- oder 6-gliedrigen Ringstruktur, der mit einem Arylrest kondensiert sein kann und steht vorzugsweise für Naphthyl und insbesondere für Phenyl.

25 Heteroaryl meint insbesondere einen 1, 2, 3 oder 4 unabhängig unter O, N und S ausgewählte Heteroatome umfassenden Aromaten mit einer die Hetero- und Kohlenstoffatome umfassenden 5- oder 6-gliedrigen Ringstruktur, der mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann. Zu Heteroaryl mit 6-gliedriger Ringstruktur gehören stickstoffhaltige Reste, wie Pyridyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Chinolinyll und Isochinolinyll.

30 Der Begriff "5-gliedriges Heteroaryl" meint insbesondere einen 1, 2, 3 oder 4 unabhängig unter O, N und S ausgewählte Heteroatome umfassenden Aromaten mit einer die Hetero- und Kohlenstoffatome umfassenden 5-gliedrigen Ringstruktur. Hierzu gehören stickstoffhaltige Reste, wie Pyrrolyl, Imidazolyll, Pyrazolyll, 1,2,4-Triazolyll, Tetrazolyll; sauerstoffhaltige Reste, wie Furanyll; schwefelhaltige Reste, wie Thienyyl; und Reste mit mindestens zwei verschiedenen Heteroatomen, wie Thiazolyll, Isothiazolyll, 1,3,4-Thiadiazolyll, 1,2,4-Thiadiazolyll, 1,2,5-Thiadiazolyll, Isoxazolyll, Oxazolyll.

Bei 5-gliedrigem Heteroaryl, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert ist, handelt es sich insbesondere um vorstehend erläutertes Heteroaryl, das mit 6-gliedrigem Aryl oder Heteroaryl kondensiert ist. Insbesondere sind in diesem Zusammenhang 5-

gliedriges Heteroaryl, das mit einem Phenylrest kondensiert ist, d.h. benzoanelliertes Heteroaryl, wie Indolyl, Benzofuranyl, Benzothienyl, Indazolyl, Benzimidazolyl, Benzotriazolyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl, Benzithiazolyl, Benzisothiazolyl, und 5-gliedriges Heteroaryl, das mit einem Pyridylrest kondensiert ist, wie Pyrrolopyridinyl und Pyridisoxazolyl, zu nennen.

Aryloxy meint über Sauerstoff gebundenes Aryl.

Aralkyl meint über Alkylen gebundenes Aryl, wobei Alkylen hier vorzugsweise 1 bis 3 Kohlenstoffatome aufweist und steht vorzugsweise für Benzyl.

Aralkyloxy meint über Sauerstoff gebundenes Aralkyl, insbesondere Aryl-CH₂-O-, z.B. Benzyloxy.

Der Begriff "Halogen" umfasst ein Fluor-, Chlor-, Brom- oder Iodatome und insbesondere ein Fluor-, Chlor- oder Bromatom. Bevorzugt sind in der Regel Fluor- und Chloratome, gegebenenfalls auch Bromatome.

Sind aromatische Reste erfindungsgemäß substituiert, so sind die Substituenten vorzugsweise auszuwählen unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy und Aralkyloxy.

Der Begriff „Alkylen“ umfasst geradkettige oder verzweigte, zweiwertige Alkylengruppen, vorzugsweise mit - soweit nicht anderes angegeben ist - 1 bis 8, insbesondere 1 bis 6 und besonders bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Insbesondere sind Alkylenreste wie Methylen, Eth-1,2-ylen, Prop-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen, But-1,3-ylen, But-2,3-ylen, But-1,4-ylen, 2-Methylprop-1,3-ylen, Pent-1,2-ylen, Pent-1,3-ylen, Pent-1,4-ylen, Pent-1,5-ylen, Pent-2,3-ylen, Pent-2,4-ylen, 1-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,4-ylen, 2-Methylbut-1,3-ylen, 2-Ethylprop-1,3-ylen, Hex-3,4-ylen, 3-Methylpent-2,4-ylen, Hept-3,5-ylen, 2-Ethylpent-1,3-ylen, 3-Ethylhept-3,5-ylen, etc. zu nennen.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen gehören zur Klasse der 3-substituierten 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate. In 5,6-Position weisen diese Verbindungen einen zykoaliphatischen oder heterozyklischen Rest auf, der über die in 5- bzw. 6-Position ansetzenden Alkylenreste (CH₂)_n bzw. (CH₂)_m sowie den zweiwertigen Rest A gebildet wird.

Vorzugsweise weisen die erfindungsgemäßen Verbindungen in 5,6-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts einen Heterozyklus auf. Vorteilhafterweise steht der Rest A für O, S und insbesondere für NR5.

- 5 Steht A für NR5, so bedeutet R5 vorzugsweise Wasserstoff oder C₁₋₅-Alkyl, vorteilhafterweise Wasserstoff oder Methyl.

- 10 Der aliphatische, zyklische oder heterozyklische Rest in 5,6-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts gebundene Rest ist vorzugsweise 5- und insbesondere 6-gliedrig. Die Summe aus n + m bedeutet daher vorzugsweise 2 und insbesondere 3.

Gemäß einer Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyridothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate, nämlich Verbindungen der Formel (I), worin A für NR5 steht und die Summe aus n + m = 3 ist. Hierzu gehören insbesondere 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate (n = 2; m = 1) und 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate (n = 1; m = 2), wobei erstere bevorzugt sind.

- 20 Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-, 3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on- und 3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro[1]benzothieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate, nämlich Verbindungen der Formel (I), worin A für Sauerstoff, Schwefel bzw. Methylen steht und n = 2 und m = 1 ist.

- 30 Gemäß einer weiteren Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung 3-substituierte 3,5,6,7-Tetrahydro-4H-pyrrolo[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-, 3-substituierte 5,7-Dihydrofuro[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-, 3-substituierte 5,7-Dihydrothieno[3',4':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on- und 3-substituierte 3,5,6,7-Tetrahydro-4H-cyclopenta[4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, nämlich Verbindungen der Formel (I), worin A für NR5, Sauerstoff, Schwefel bzw. Methylen steht und n = 1 und m = 1 ist, wobei Verbindungen mit A = NR5 und Methylen bevorzugt sind.

- 35 In 2-Position sind die erfindungsgemäßen Verbindungen vorzugsweise nicht substituiert, d.h. R4 ist Wasserstoff.

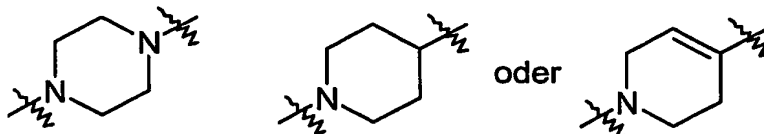
Der Substituent in 3-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts setzt sich aus einer einen gewissen Abstand zum Gerüst schaffenden zweiwertigen Gruppierung R1, einem

5-, 6- oder 7-gliedrigen aliphatischen, monozyklischen, 1 oder 2 Stickstoffatome enthaltenden Heterozyklus R2 und einer terminalen heteroaromatischen Gruppierung R3 zusammen.

- 5 Dementsprechend steht R1 für Alkylen, das geradkettig oder verzweigt sein kann und dessen Hauptkette vorzugsweise eine Länge von 2 oder 3 und insbesondere von 2 Kohlenstoffatomen aufweist. Ist das Alkylen verzweigt, weist die Hauptkette vorzugsweise einen unter Methyl und Ethyl ausgewählten Substituenten auf. Zu bevorzugten Alkylenresten R1 gehören daher insbesondere die geradkettigen Reste Eth-1,2-ylen und
- 10 Prop-1,3-ylen sowie die verzweigten Reste Prop-1,2-ylen, 2-Methyl-prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen und But-1,3-ylen.

- Der stickstoffhaltige Heterozyklus R2 kann gesättigt oder ungesättigt sein. Ungesättigte Heterozyklen weisen 1 Doppelbindung auf. Üblicherweise ist der Heterozyklus mit dem Rest R1 über ein Stickstoffatom und mit dem Rest R3 über ein Stickstoff- oder ein Kohlenstoffatom verbunden. Weist der Heterozyklus eine Doppelbindung auf, so sitzt diese bevorzugt an dem an R3 gebundenen Kohlenstoffatom. Bei 5-gliedrigen Heterozyklen erfolgt die Verknüpfung der Reste R1 und R3 über die Positionen 1 und 3, bei 6-gliedrigen Heterozyklen über die Positionen 1 und 4 und bei 7-gliedrigen
- 20 Heterozyklen über die Positionen 1 und 4.

- Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R2 für einen 6-gliedrigen Heterozyklus steht, der 1 oder 2 Stickstoffatome aufweist und eine Doppelbindung aufweisen kann und
- 25 insbesondere für eine Gruppe der Formel



nämlich Piperazin-1,4-yl, Piperidin-1,4-yl oder 1,2,3,6-Tetrahydro-pyridin-1,4-yl steht, wobei die 1-Position an den Rest R1 und die 4-Position an den Rest R3 bindet.

- 30 Es ist zu beachten, dass je nach Art des heteroaromatischen Restes R3 sich für den heterozyklischen Rest R2 vorteilhafte Ausführungsformen ergeben können. Vorzugsweise ist R2 so zu wählen, dass die Gruppierung R2-R3 kein Enamin bildet.

- Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind dadurch gekennzeichnet, dass der Rest R2
- 35 an einen 5-gliedrigen heteroaromatischen Rest (Heteroaryl) gebunden ist. Zudem können diese 5-gliedrigen heteroaromatischen Ringe weitere kondensierte (anellierte) Ringe

aufweisen; hierbei teilen sich der jeweilige 5-gliedrige aromatische Ring und ein weiterer aromatischer (Aryl) oder heteroaromatischer (Heteroaryl) Ring zwei benachbarte Ringatome.

- 5 Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe der Formel (VIII)



10 steht, worin

E für N oder C steht;

X für N, S, C oder CR₁₀ steht;

Y für N, NR₁₁, O, S oder CR₁₁ steht;

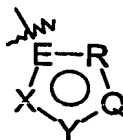
Q für N oder CR₉ steht;

20 R für N, NR₈ oder CR₉ steht;

R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ unabhängig voneinander für Wasserstoff, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl stehen, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl wiederum substituiert sein können, oder R₈ und R₉ zusammen genommen mit den Stickstoff- oder Kohlenstoffatomen, an die sie gebunden sind, einen gegebenenfalls substituierten 5- oder 6-gliedrigen Aryl- oder Heteroarylrest bilden; und die Reste

R₆ unabhängig voneinander obige Bedeutung besitzen.

35 Von den vorstehend offenbarten Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere diejenigen bevorzugt, in denen R₃ für eine Gruppe der Formel (VIIIa)

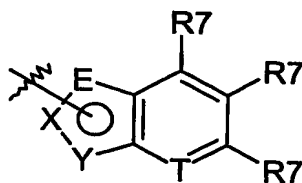


steht, worin E, X, Y, Q, R, R₈, R₉, R₁₀, R₁₁ und R₆ obige Bedeutungen besitzen.

- 5 Gemäß einer besonderen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe der Formel (VIIIa) steht und E Kohlenstoff, X Stickstoff und Y Sauerstoff ist. Es ist zudem von Vorteil, wenn diese 5-gliedrigen heteroaromatischen Reste anelliert sind, wobei sich Benzol und Pyridin insbesondere als Anelland anbieten.

10

Gemäß der zuvor beschriebenen Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung daher besonders vorteilhafte Verbindungen der Formel (I), worin R₃ für eine anellierte Gruppe der Formel (IX)



15

steht, worin

E für N oder C steht;

20 X für N, S, C oder CH steht;

Y für N, NR₁₁, O, S oder CR₁₁ steht;

T für CR₇ oder N steht;

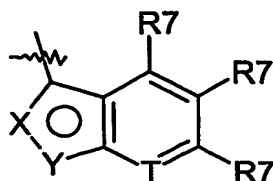
25

R₁₁ obige Bedeutungen besitzt und vorzugsweise für H oder C₁₋₅-Alkyl steht; und

30

die Reste R₇ unabhängig voneinander für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂ oder -NH(R₆) stehen.

Von den vorstehend offenbarten besonders vorteilhafte Verbindungen der Formel (I) sind insbesondere diejenigen bevorzugt, in denen R3 für eine Gruppe der Formel (IXa)



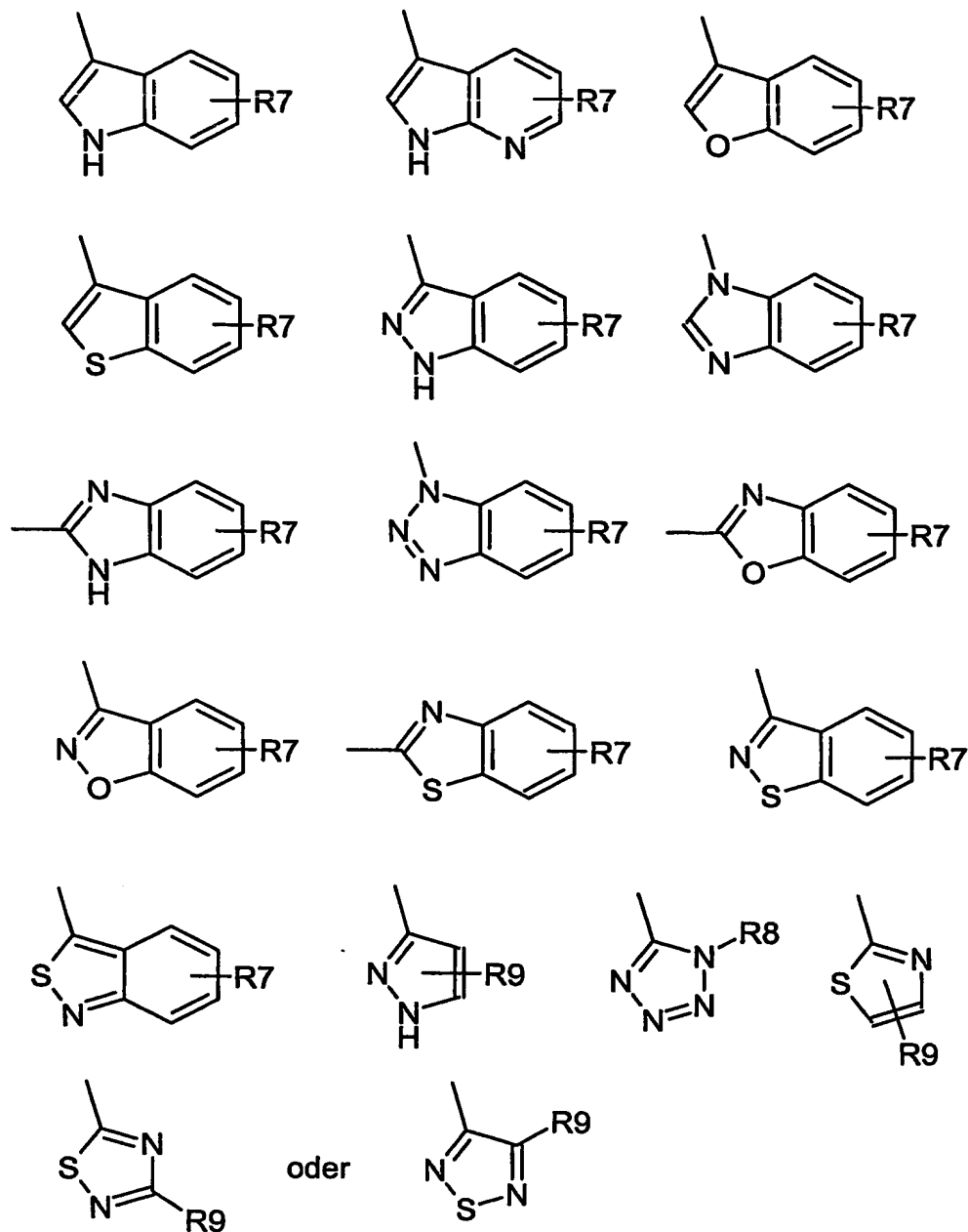
5

steht, worin X, Y, T, die Reste R7, R11 und R6 obige Bedeutungen besitzen.

Somit betrifft die Erfindung gemäß dieser Ausführungsform insbesondere Verbindungen der Formel (I), worin R3 für gegebenenfalls substituiertes 1H-Indol-3-yl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1-Benzofuran-3-yl, 1-Benzothien-3-yl, 1H-Indazol-3-yl, 1H-Benzimidazol-1-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Benzotriazol-1-yl, 1,3-Benzoxazol-2-yl, 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,3-Benzothiazol-2-yl und 1,2-Benzisothiazol-3-yl steht, wobei 1,2-Benzisoxazol-3-yl besonders bevorzugt ist.

- 15 Von den nicht annelierten 5-gliedrigen heteroaromatischen Gruppen sind insbesondere 1H-Pyrazol-3-yl, 1H-Tetrazol-5-yl, 1,3-Thiazol-2-yl und 1,2,4-Thiadiazol-5-yl zu nennen. Diese können 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte
- 20 Substituenten tragen, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl wiederum 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, Halogen, CN, SCH₃, Trifluormethyl, Hydroxy, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH(C₁₋₅-Alkyl) oder -NH₂ ausgewählte Substituenten tragen können.

Einem weiteren Aspekt der Erfindung zufolge sind die zuvor in Zusammenhang mit dem Rest R3 beschriebenen heteroaromatischen Gruppen einfach substituiert. Dementsprechend steht R3 vorzugsweise für einen Rest der Formel



5 worin

R7 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6) steht;

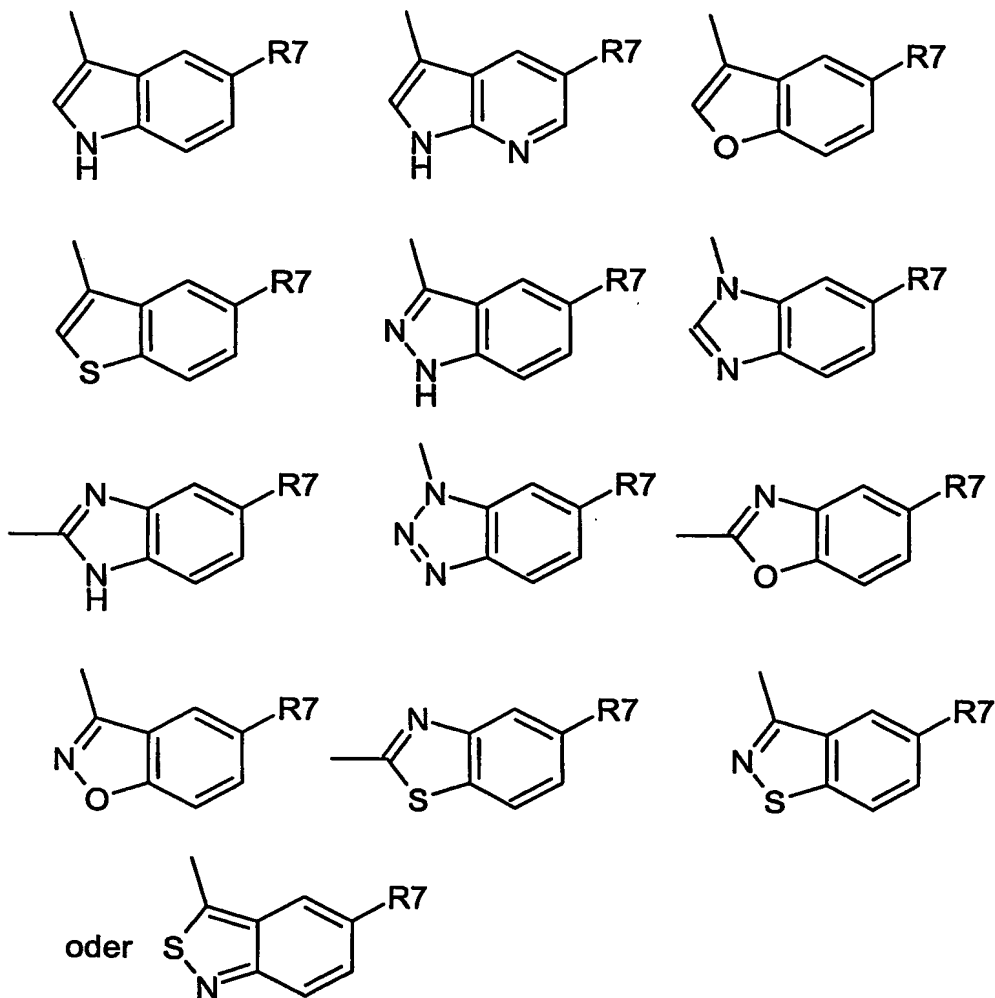
R8 für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl und Heteroaryl steht, wobei Aryl, Aralkyl und Heteroaryl wiederum in der oben beschriebenen Weise substituiert sein können; und

10

R9 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-Alkyl, Halogen-C₁₋₅-Alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl steht, wobei Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl in der oben beschriebenen Weise wiederum substituiert sein können.

5

Gemäß einer besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe der Formel



10

steht, wobei R₇ wie oben definiert ist. Ganz besonders bevorzugt sind hiervon der Benzisoxazol-3-yl- und der 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl-Rest.

15

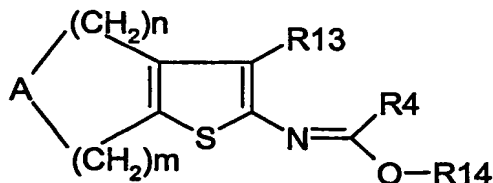
Gemäß einer weiteren besonders bevorzugten Ausführungsform betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel (I), worin R₃ für eine Gruppe der Formel



steht, wobei R8 und R9 wie oben definiert sind.

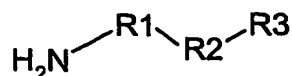
- 5 In den erfindungsgemäßen Verbindungen der zuvor erläuterten Ausführungsformen steht R7 als Substituent der anellierten heteroaromatischen Reste insbesondere für C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Halogen-C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, R8 als Substituent nicht anellierter heteroaromatischer Reste insbesondere für C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl, oder Aryl,
- 10 vorzugsweise Phenyl, das substituiert sein kann, und R9 als Substituent nicht anellierter heteroaromatischer Reste insbesondere für C₁₋₅-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy, Aryl, vorzugsweise Phenyl, das substituiert sein kann, z.B. mit Chlor, oder Heteroaryl, z.B. 2-Thienyl.
- 15 Die erfindungsgemäßen Verbindungen sind in an sich bekannter Weise herstellbar. Insbesondere wird auf die in WO 98/11110; WO 98/56792; WO 98/56793 und WO 00/41695 offenbarten Verfahren zur Herstellung der darin beschriebenen Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate Bezug genommen. Dementsprechend kann man verschiedene Vorgehensweisen wählen, die sich grundsätzlich darin unterscheiden, dass man den
- 20 Substituenten in 3-Position des Thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Gerüsts als einen bereits die Reste R1, R2 und R3 umfassenden Baustein einführt, oder zunächst einen lediglich den Rest R1 bzw. die Reste R1 und R2 umfassenden Baustein einführt und anschließend mit weiteren, die Reste R2 und R3 bzw. R3 umfassenden Bausteinen in geeigneter Weise umsetzt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher auch ein Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (I) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



worin A, n, m und R4 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen; R13 für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R14 für C₁₋₃-Alkyl steht,

mit einem primären Amin der Formel (III)



5

worin R1, R2 und R3 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen.

Diese Umsetzung kann man entweder ohne Lösungsmittel oder zweckmäßigerweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, beispielsweise einem kurzkettigen Alkohol wie Methanol oder Ethanol, oder einem zyklischen gesättigten Ether, wie Tetrahydrofuran oder Dioxan, durchführen.

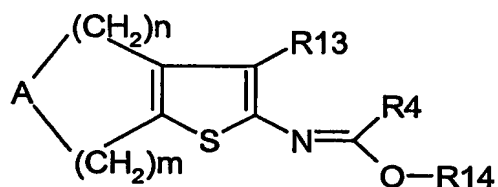
10

Gewöhnlich wählt man eine Reaktionstemperatur im Bereich von 20 bis 190 °C, insbesondere in einem Bereich von 60 bis 90 °C. Die Umsetzung ist in der Regel innerhalb von 1 bis 10 Stunden beendet.

15

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung betrifft ein alternatives Verfahren zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen der Formel (I) zunächst durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)

20



worin A, n, m und R₄ eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen; R₁₃ für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R₁₄ für C₁₋₃-Alkyl steht,

25

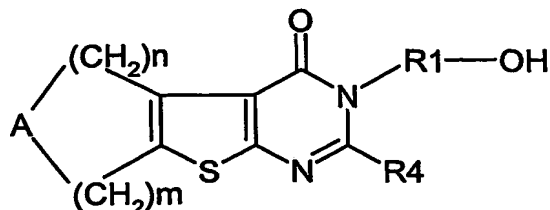
mit einem primären Amin der Formel (IV)



30 worin R1 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzt.

Diese Umsetzung führt man ähnlich wie obige Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise Alkoholen wie Ethanol, bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von 60 bis 120 °C durch.

Anschließend wird die terminale Hydroxylfunktion des zyklischen Produkts halogeniert. Dies kann durch Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (V)



5

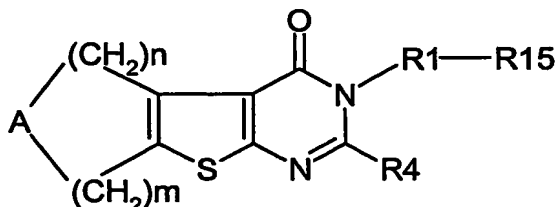
worin A, n, m, R4 und R1 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen,

mit einem Halogenierungsmittel, wie Thionylchlorid, erfolgen.

Weitere geeignete Halogenierungsmittel, wie Bromwasserstoffsäure sind dem Fachmann bekannt. Die Umsetzung wird entweder ohne Lösungsmittel oder zweckmäßigerweise in einem organischen Lösungsmittel, wie einem halogenierten Kohlenwasserstoff, bei einer Reaktionstemperatur von bis zu 100 °C durchgeführt.

15

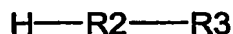
Schließlich wird das halogenierte Produkt in die gewünschte Verbindung der Formel (I) überführt. Dies gelingt durch Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (VI)



worin A, n, m, R4 und R1 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen und R15 für Halogen steht,

mit einem sekundären Amin der Formel (VII)

25



worin R2 und R3 eine der oben angegebenen Bedeutung besitzen. Diese Variante setzt voraus, dass der Rest R2 einen sekundären Stickstoff aufweist, über den der Rest R2 an den Rest R1 gebunden werden soll. Diese Umsetzung gelingt vorteilhafterweise in einem inerten organischen Lösungsmittel, vorzugsweise Toluol, Xylol, Dimethylformamid oder N-

30

Methylpyrrolidon, in Gegenwart einer Base wie Kaliumcarbonat, Kaliumhydroxid oder Diisopropylethylamin bei einer Reaktionstemperatur im Bereich von RT bis 150 °C.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) können genauso wie die
5 gegebenenfalls anfallenden Zwischenprodukte der Formeln (II), (V) und (VI) auf
herkömmliche Art und Weise gewonnen sowie erforderlichenfalls aufgereinigt werden,
beispielsweise durch Umkristallisieren aus üblichen organischen Lösungsmitteln,
vorzugsweise einem kurzkettigen Alkohol wie Ethanol, oder mit Hilfe
chromatographischer Techniken.

10 Je nach Einsatzstoffen fallen die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) in
freier Form oder bereits als Säureadditionssalze an. Sowohl die Verbindungen in freier
Form als auch verfahrensgemäß resultierende Salze dieser Verbindungen können in an
sich bekannter Weise in gewünschte Säureadditionssalze bzw. in die freie Form überführt
werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen nützliche pharmakologische
Eigenschaften. Insbesondere weisen sie eine hohe Affinität zu 5-HT_{1B/D}- und 5-HT_{1A}-
20 Rezeptoren auf.

Eine pharmakologisch besonders wertvolle Klasse erfindungsgemäßer Verbindungen ist
dadurch gekennzeichnet, dass sie die natürliche durch Serotonin an 5-HT_{1B/D}- und 5-
HT_{1A}-Rezeptoren hervorgerufenen Effekte antagonisieren.

25 Aufgrund ihrer pharmakologischen Eigenschaften sind die erfindungsgemäßen
Verbindungen als Wirkstoffe für therapeutische Zwecke brauchbar.

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind daher auch Mittel,
Insbesondere pharmazeutische Mittel, die wenigstens eine erfindungsgemäße
30 Verbindung und erforderlichenfalls physiologisch akzeptable Hilfsstoffe enthalten.

Physiologisch akzeptabel sind die im Bereich der Pharmazie und angrenzenden Gebieten
bekanntermaßen verwendbaren Hilfsstoffe, insbesondere die in einschlägigen
Arzneibüchern (z.B. DAB, Ph. Eur., BP, NF, USP) gelisteten, und auch andere Hilfsstoffe,
35 deren Eigenschaften einer physiologischen Anwendung nicht entgegenstehen.

Geeignete Hilfsstoffe können sein: Netzmittel; emulgierende und suspendierende Mittel;
konservierende Mittel; Antioxidantien; Antireizstoffe; Chelatbildner; Dragierhilfsmittel;
Emulsionsstabilisatoren; Filmbildner; Gelbildner; Geruchsmaskierungsmittel;

- Geschmackskorrigentien; Harze; Hydrokolloide; Lösemittel; Lösungsvermittler; Neutralisierungsmittel; Permeationsbeschleuniger; Pigmente; quaternäre Ammoniumverbindungen; Rückfettungs- und Überfettungsmittel; Salben-, Creme- oder Öl-Grundstoffe; Silikon-Derivate; Spreithilfsmittel; Stabilisatoren; Sterilanzien;
- 5 Suppositoriengrundlagen; Tabletten-Hilfsstoffe, wie Bindemittel, Füllstoffe, Gleitmittel, Sprengmittel oder Überzüge; Treibmittel; Trocknungsmittel; Trübungsmittel; Verdickungsmittel; Wachse; Weichmacher; Weißöle. Eine diesbezügliche Ausgestaltung beruht auf fachmännischem Wissen, wie beispielsweise in Fiedler, H.P., Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik und angrenzende Gebiete, 4. Auflage, Aulendorf:
- 10 ECV-Editio-Kantor-Verlag, 1996, dargestellt ist.

- Beispiele geeigneter pharmazeutischer Mittel sind feste Arzneiformen, wie Pulver, Puder, Granulate, Tabletten, insbesondere Filmtabletten, Pastillen, Sachets, Cachets, Dragees, Kapseln wie Hart- und Weichgelatine kapseln, Suppositorien oder vaginale Arzneiformen, halbfeste Arzneiformen, wie Salben, Cremes, Hydrogele, Pasten oder Pflaster, sowie flüssige Arzneiformen, wie Lösungen, Emulsionen, insbesondere Öl-in-Wasser-Emulsionen, Suspensionen, beispielsweise Lotionen, Injektions- und Infusionszubereitungen, Augen- und Ohrentropfen. Auch implantierte
- 20 Abgabevorrichtungen können zur Verabreichung erfindungsgemäßer Wirkstoffe verwendet werden. Ferner können auch Liposomen oder Mikrosphären zur Anwendung kommen.

Die Mittel können beispielsweise auf üblichem Wege verabreicht werden.

- 25 Bei der Herstellung der Mittel werden die Wirkstoffe gewöhnlich mit einem geeigneten Hilfsstoff, in diesem Fall auch als Exzipient zu bezeichnen, vermischt oder verdünnt. Exzipienten können feste, halbfeste oder flüssige Materialien sein, die als Vehikel, Träger oder Medium für den Wirkstoff dienen. Die Zumischung weiterer Hilfsstoffe erfolgt erforderlichenfalls in an sich bekannter Weise. Es können Formgebungsschritte,
- 30 gegebenenfalls in Verbindung mit Mischvorgängen, durchgeführt werden, z.B. eine Granulierung, Komprimierung und ähnliches.

- Die erfindungsgemäße Verwendung zu therapeutischen Zwecken betrifft insbesondere die Behandlung von Störungen des Zentralen Nervensystems. Darunter versteht man
- 35 Störungen, die vor allem das Gehirn betreffen. Der Begriff "Störung" im erfindungsgemäßen Sinne bezeichnet Anomalien, die in der Regel als krankhafte Zustände angesehen werden und sich in Form bestimmter Anzeichen, Symptome und/oder Fehlfunktionen zu erkennen geben können. Die erfindungsgemäße Behandlung kann auf einzelne Störungen sprich Anomalien bzw. krankhafte Zustände gerichtet sein,

es können aber auch mehrere gegebenenfalls ursächlich miteinander verbundene Anomalien zu Mustern, d.h. Syndromen, zusammengefaßt sein, die erfindungsgemäß behandelt werden können.

- 5 Zu den erfindungsgemäß behandelbaren Störungen gehören vor allem neurologische und psychiatrische Störungen.

10 Zu neurologischen Störungen zählen neurodegenerative Störungen, insbesondere mit Alterungsprozessen, demyelinisierenden Prozessen, ischämischen Ereignissen und/oder weiteren morphologischen Veränderungen, in Zusammenhang stehende neurodegenerative Störungen. Zu den morphologischen Veränderungen gehören insbesondere diejenigen, die mit neuronalen Veränderungen und insbesondere Defiziten einhergehen, z.B. mit Infektionen, Traumata, Tumore, Ablagerungen und/oder diffusen

20 hirnatrophen Veränderungen, in Zusammenhang stehende neurodegenerative Störungen. Zu erfindungsgemäß behandelbaren neurologischen Störungen gehören Beeinträchtigungen mentaler Funktionen, vor allem Demenz, insbesondere cerebrovaskuläre Demenz und Demenz vom Alzheimer-Typ, z.B. senile Demenz und Alzheimer-Erkrankung, insbesondere intellektuelle Defizite, wie Aufmerksamkeitsstörungen (attention deficit disorders), amnesische und kognitive

25 Störungen, z.B. Lern- und Gedächtnisschwäche (impaired cognitive function); Multiple Sklerose; Parkinson; Epilepsie; Delirium; Störungen von Aufmerksamkeit und Wach/Schlafverhalten, insbesondere Verhaltensstörungen und emotionale Störungen, deren Beginn in der Kindheit und Jugend liegt, wie Hyperaktivität bei Kindern; Narkolepsie und Schlafstörungen, z.B. restless legs syndrome; Entwicklungsstörungen.

30 Zu psychiatrischen Störungen zählen Psychosen, z.B. vom akuten exogenen Reaktionstyp oder Begleit-Psychosen organischer bzw. exogener Ursache, z.B. nach Trauma, vor allem Hirnläsionen und diffusen Hirnschädigungen, bei Stoffwechselstörungen, Infektionen und Endokrinopathien; endogene Psychosen, wie Schizophrenie sowie schizotype und wahnhaftige Störungen; affektive Störungen, wie Depressionen, Manie bzw. manisch-depressive Zustände; sowie Mischformen der zuvor

35 geschilderten Störungen; neurotische und somatoforme Störungen sowie Störungen bei Belastung; dissoziative Störungen, z.B. Bewußtseinsausfälle, -eintrübungen und -spaltungen und Persönlichkeitsstörungen; Angstzustände; Störungen des Sexuallebens, z.B. Impotenz des Mannes; depressive Zustände bei weiteren Erkrankungen, z.B. in Zusammenhang mit Fibromyalgie und Chronic Fatigue Syndrome; Eßstörungen, z.B. Anorexie oder Bulimie; und weitere nicht näher bezeichnete psychiatrische Störungen.

Eine besonders bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung richtet sich auf die Behandlung von Depressionen.

5 Durch die erfindungsgemäße Behandlung lassen sich eine Vielzahl von Anzeichen, Symptomen und/oder Fehlfunktionen behandeln, die mit den Störungen und insbesondere den vorstehend genannten Zuständen zusammenhängen. Hierzu gehören beispielsweise dementielle Symptome, insbesondere solche mit Auswirkungen auf soziale Bezüge, eine Abnahme intellektueller Funktionen, z.B. Verwirrtheit, vor allem zeitlich und räumlich, Störungen der Merk- und Kombinationsfähigkeit sowie des

10 Abstraktions- und Beurteilungsvermögens, ein gestörter Realitätsbezug, mangelnde Einsicht und Fähigkeit, üblichen sozialen Normen bzw. Lebensanforderungen zu genügen, Wesensveränderungen, Veränderungen der Einzeltriebe, wie Hunger, Schlaf, Durst, etc., und der Stimmungslage, Persönlichkeitsveränderungen, insbesondere Affektlabilität, Halluzinationen, Ich-Störungen, Zerrissenheit, Ambivalenz, Autismus, Depersonalisation bzw. Sinnestäuschungen, Wahnideen, skandierende Sprache, fehlende Mitbewegung, kleinschrittiger Gang, Beugehaltung von Rumpf und Gliedern, Tremor, Mimikarmut, monotone Sprache, Depressionen, Apathie, erschwerte Spontaneität und Entschlußkraft, verarmte Assoziationsfähigkeit, Angst, nervöse Unruhe, Stottern, soziale Phobie, Panikstörungen, maniforme Syndrome, Erregungs- und

20 Verwirrheitszustände, Dysphorie, dyskinetische Syndrome und Tic-Störungen, z.B. bei Chorea-Huntington, Gilles-de-la-Tourette-Syndrom, Schwindelsyndrome, z.B. peripherer Lage-, Dreh- und Schwankschwindel, Melancholie, Hysterie, Hypochondrie und ähnliches.

25 Die erfindungsgemäße Verwendung der erfindungsgemäßen Wirkstoffe beinhaltet im Rahmen der Behandlung ein Verfahren. Dabei wird dem zu behandelnden Individuum, vorzugsweise einem Säuger, insbesondere einem Menschen, und auch eines Nutz- oder Haustier, eine wirksame Menge wenigstens einer Verbindung der Formel (I), in der Regel der pharmazeutischen Praxis entsprechend formuliert, verabreicht.

30 Die Erfindung betrifft auch die Herstellung von Mitteln zur Behandlung eines Individuums, vorzugsweise eines Säugers, insbesondere eines Menschen, Nutz- oder Haustieres.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, ohne sie einzuschränken.

35 Es ist zu beachten, dass Bezeichnung und formelmäßige Darstellung von Salzen mit protoniertem Stickstoff lediglich eine von mehreren allesamt erfassten Möglichkeiten hinsichtlich der Ladungsverteilung wiedergibt. Dies gilt auch für tautomere Formen.

A Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (II), (V) und (VI)

Die als Ausgangsmaterialien der Formel (II) eingesetzten 2-Amino-3-carboethoxy-(cyano)-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridine mit 6-ständiger Methyl-, Benzyl-, Acetyl-, Benzoyl-Gruppe oder mit unsubstituierter 6-Position sind literaturbekannt (K. Gewalt et al, Chem. Ber. 99, 94-100 (1966)). Die Herstellung dieser Ausgangsmaterialien ist auch in WO 98/11110; WO 98/56793 beschrieben.

A1) 2-Ethoxymethylen-amino-3-carboethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin
(Ausgangsmaterial der Formel (II))

40,0 g (167 mM) 2-Amino-3-carboethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 250 ml Triethylorthoformiat wurden mit 3,2 ml Acetanhydrid versetzt und unter Stickstoff 3 h am Rückfluß gekocht. Danach engte man den Ansatz bei 80°C am Rotationsverdampfer ganz ein. Man isolierte 48,0 g (97 %) Rohprodukt als dunkles Öl, das für die weitere Umsetzung genügend rein ist.

A2) 3-(2-Hydroxyethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterialien der Formel (V))

86,4 g (292 mM) 2-Ethoxymethylen-amino-3-carboethoxy-6-methyl-4,5,6,7-tetrahydro-thieno[2,3-c]pyridin in 200 ml Ethanol wurden mit 17,6 ml (292 mM) Ethanolamin versetzt und 2 h am Rückfluß gekocht. Anschließend engte man den Ansatz im Vakuum ein und nahm den Rückstand unter Rühren in 30 ml Essigester auf. Die über Nacht ausgefallenen Festkörper saugte man ab und wusch mit wenig Essigester nach. Nach Umkristallisieren aus Ethanol isolierte man 48,0 g (62 %) Produkt mit Schmp. 163-165°C.

A3) 3-(2-Chloroethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

42,0 g (158 mM) 3-(2-Hydroxyethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on in 240 ml 1,2-Dichlorethan wurden auf Rückfluß erhitzt und anschließend 12,7 ml (175 mM) Thionylchlorid in

20 ml 1,2-Dichlorethan zugetropft. Nach 2 h Rückflußkochen ließ man das Reaktionsgemisch abkühlen und goß auf Eis/Wasser. Man verteilte bei pH = 10 zwischen Methylenchlorid und Wasser und extrahierte die wäßrige Phase mit Methylenchlorid nach. Nach Trocknen engte man die vereinigten organischen Phasen ein. Das Rohprodukt (40 g) kristallisierte man aus 400 ml Isopropanol um. Man isolierte 30,5 g (68 %) Produkt mit Schmp. 159-161°C.

Analog A1) bis A3) stellte man her:

10 A4) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(1-hydroxy)-prop-2-yl-7-methyl-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
(Ausgangsmaterial der Formel (V))

A5) 3,4,5,6,7,8-Hexahydro-3-(1-chlor)-prop-2-yl-7-methyl-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

20 A6) 3-(2-Hydroxyethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (ausgehend von Tetrahydro-4H-pyran-4-on)
(Ausgangsmaterial der Formel (V))

25 A7) 3-(2-Chlorethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

A8) 3-(2-Hydroxyethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (ausgehend von Tetrahydro-4H-thiopyran-4-on)
(Ausgangsmaterial der Formel (V))

30 A9) 3-(2-Chlorethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on
(Ausgangsmaterial der Formel (VI))

35 B) Herstellung der Ausgangsmaterialien der Formel (VII):

B1) 3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol
3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol

3-Hydroxy-5-methyl-1,2-benzisoxazol (15,0 g, 100,6 mmol; Herstellung: Australian Journal of Chemistry (1977), 30(8), 1847-50) wurden in Triethylamin (15,4 ml,

110,6 mmol) suspendiert, und zu dieser Mischung wurde unter Kühlung Phosphoroxotrichlorid (37,0 g, 22,5 ml, 241,4 mmol) bei Raumtemperatur zugetropft. Da nach etwa der Hälfte der zugetropften Phosphoroxotrichlorid-Menge die Reaktionsmischung kaum mehr rührbar war, wurde die Temperatur auf 50°C erhöht. Nach Zutropfen der gesamten Menge Phosphoroxotrichlorid erhitze man die Reaktionsmischung noch 5h auf 130°C, wonach laut DC die Umsetzung beendet war. Nach Abkühlen wurde der Ansatz langsam unter Kühlung in Wasser (200 ml) getropft, die wässrige Phase wurde 3-mal mit MtB-Ether extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 14,6 g 3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol (Ausbeute: 87%) als zähflüssiges Öl erhalten, welches über Nacht zu einem Festprodukt erstarrte.
MS (MSD) m/z 168 $[M+H]^+$.

3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol

3-Chlor-5-methyl-1,2-benzisoxazol (2,17 g, 12,93 mmol) wurde zusammen mit Piperazin (10,0 g, 116,1 mmol) und DBU (Diazbicycloundecen; 2,0 g 13,14 mmol) in einer Schmelze 4h bei 120°C gerührt, wonach laut DC die Umsetzung beendet war. Nach Abkühlen wurde der Ansatz in Wasser gegeben, die wässrige Phase wurde 3-mal mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Dabei wurden 2,24 g 3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol (Ausbeute: 80%) als leicht verunreinigtes Festprodukt erhalten, welches durch Chromatographie aufgereinigt wurde.

MS (MSD) m/z 218 $[M+H]^+$.

B2) *3-Piperazin-1-yl-7-methyl-1,2-benzisoxazol*

Analog Boeshagen et al., Chem. Ber. 100, 10, 1967, 3326-3330 wurde 7-Methyl-1,2-benzisoxazol (5g, 33.52 mmol) in die entsprechende 3-Chloro-Verbindung umgesetzt (0.7 g Öl), und anschließend analog zur Darstellung von 3-Piperazin-1-yl-1,2-benzisoxazol in das entsprechende 3-Piperazin-1-yl-7-methyl-1,2-benzisoxazol überführt (0.18 g gelbliches Öl, MS (ESI) m/z 218 $[M+H]^+$).

B3) *3-Piperazin-1-yl-5-methoxy-1,2-benzisoxazol:*

Nach Boeshagen et al., Chem. Ber. 100, 10, 1967, 3326-3330 hergestelltes 5-Methoxy-3-chloro-1,2-benzisoxazol (4.7 g, 25.6 mmol), Piperazin (19.8 g, 229.86 mmol) und 6ml DBU wurden 2h lang auf 120°C erhitzt, anschließend in CH_2Cl_2 aufgenommen, mit H_2O gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der so erhaltene Rückstand (6.1 g braunes Öl) wurde erst mit MTB und anschließend mit MTB/n-

Pentan 1:1 verrührt, und ergab 5.9 g amorphen Festkörper (MS (ESI) m/z 234.25 $[M+H]^+$).

B4) 5-Methoxy-1-methyl-3-piperidin-4-yl-1H-indol

5 Die Darstellung erfolgte gemäß WO 02/50067 (S.56).

B5) 4-(5-Methyl-1-benzofuran-3-yl)piperidin

10 Die Darstellung erfolgte durch Umsetzung von 4-Chloranisol mit 1-Acetylpiperidine-4-carbonylchlorid zum Zwischenprodukt (1-Acetylpiperidin-4-yl)-(5-chloro-2-hydroxyphenyl)methanon analog Strupczewski et al., J. Med. Chem. 1985, 28, 761-69. Nach Alkylierung der OH-Funktion mit Bromessigsäuremethylester wurde analog Kaltenbronn et al, Eur. J. Med. Chem. 1997, 32 (5), 425-431 zum Methyl-3-(1-acetylpiperidin-4-yl)-5-methyl-1-benzofuran-2-carboxylat zyklisiert. Nach der Verseifung der Esterfunktion, Decarboxylierung und anschließender Hydrolyse der Acetylgruppe wurde 4-(5-methyl-1-benzofuran-3-yl)piperidin erhalten (Zur Herstellung siehe auch DE 2537837).

B6) 4-(5-Chloro-1-benzofuran-3-yl)piperidin

20 Die Darstellung erfolgte analog der Darstellung des 4-(5-Methyl-1-benzofuran-3-yl)piperidins (s. B5).

B7) 3-Piperidin-4-yl-1H-indol

Ist kommerziell erhältlich.

25 B8) 3-Piperidin-4-yl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte durch Hydrierung von 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin in Ethanol mit Palladium auf Kohle unter Zusatz von Salzsäure.

B9) 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-indol

30 Die Herstellung erfolgte gemäß DE 2738646 (S.15).

B10) 3-(1,2,3,6-Tetrahydropyridin-4-yl)-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin

Die Herstellung erfolgte gemäß WO 00/64898 (S.7).

35 B11) 4-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin

Ist kommerziell erhältlich

B12) 4-[5-(2-Thienyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidin

Ist kommerziell erhältlich.

B13) 1-Piperidin-4-yl-1H-1,2,3-benzotriazol

Ist kommerziell erhältlich.

5 B14) 1-Piperidin-4-yl-1H-benzimidazol

Ist kommerziell erhältlich

B15) 1-(1-Phenyl-1H-tetrazol-5-yl)piperazin

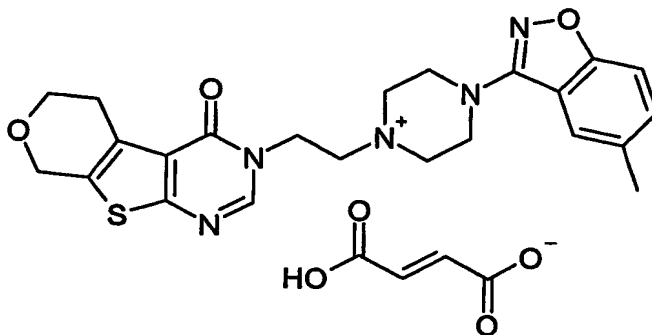
10 Die Herstellung erfolgte durch Umsetzung von 5-Chlor-1-phenyl-1H-tetrazol mit tert-Butyl-piperazin-1-carboxylat in DMF bei 40°C.

C Herstellung der Endprodukte der Formel (I)

Sofern nichts anderes angegeben ist, erfolgte die Herstellung der folgenden Verbindungen durch Umsetzung geeigneter Ausgangsmaterialien der Formel (VI) mit geeigneten Ausgangsmaterialien der Formel (VII), wie in Beispiel 9 detailliert erläutert ist:

Beispiel 1:

20 4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(4-oxo-5,8-dihydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(6H)-yl)ethyl]piperazin-1-iumfumarat

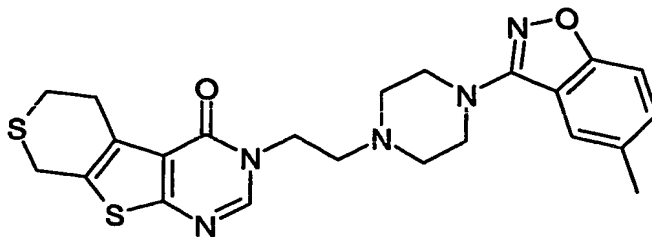


ESI-MS $[M+H]^+$ = 452.

25 ^{13}C -NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 20.5, 26.0, 42.3, 47.7 (2 C), 51.9 (2 C), 55.8, 63.8, 64.2, 109.5, 115.6, 121.3, 122.0, 128.4, 130.4, 131.2, 131.9, 148.2, 156.9, 160.6, 161.7, 162.2 ppm. (plus zwei Fumaratsignale).

30 Beispiel 2:

3-{2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-3,5,6,8-tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

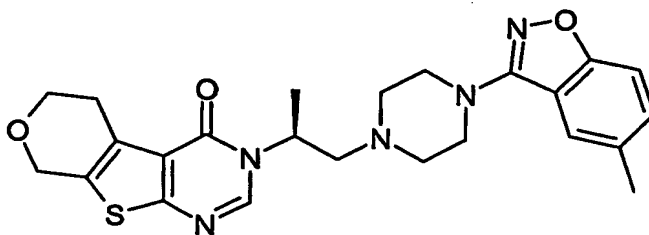


ESI-MS $[M+H]^+$ = 468.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 20.3, 24.5, 24.6, 27.2, 45.0 (2 C), 50.7 (3 C), 54.3, 109.4, 115.1, 121.6, 121.8, 129.2, 130.4, 131.3, 131.9, 147.7, 157.0, 159.5, 160.8, 161.8 ppm.

Beispiel 3:

3-((1S)-1-methyl-2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on

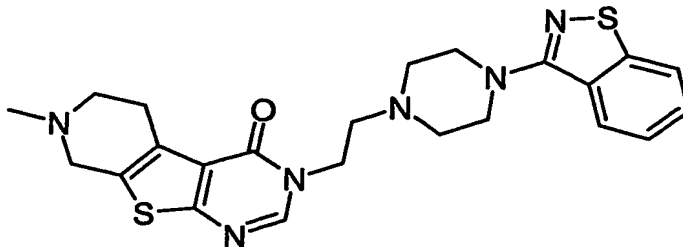


15 ESI-MS $[M+H]^+$ = 466.

^{13}C -NMR (100.6 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 18.1, 20.4, 26.0 (2C), 47.6 (2C), 52.0 (2C), 60.9, 63.8, 64.2, 109.5, 115.5, 120.9, 122.0, 128.6, 130.4, 131.1, 131.8, 145.8, 156.9, 160.4, 161.6, 161.7 ppm.

20 Beispiel 4:

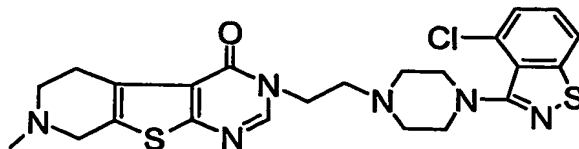
3-{2-[4-(1,2-Benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on



Fp: 82-84°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 467.

Beispiel 5:

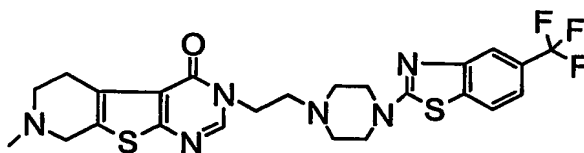
- 5 3-{2-[4-(4-Chloro-1,2-benzisothiazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 88-89°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 501.

Beispiel 6:

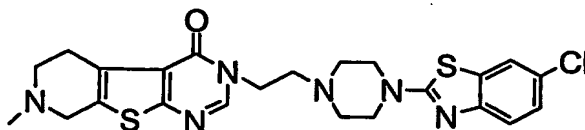
- 10 7-Methyl-3-(2-{4-[5-(trifluoromethyl)-1,3-benzothiazol-2-yl]piperazin-1-yl}ethyl)-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 166-67°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 535.

Beispiel 7:

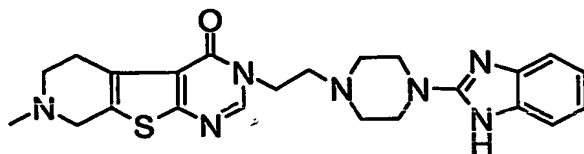
- 20 3-{2-[4-(6-Chloro-1,3-benzothiazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 160-162°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 501.

Beispiel 8:

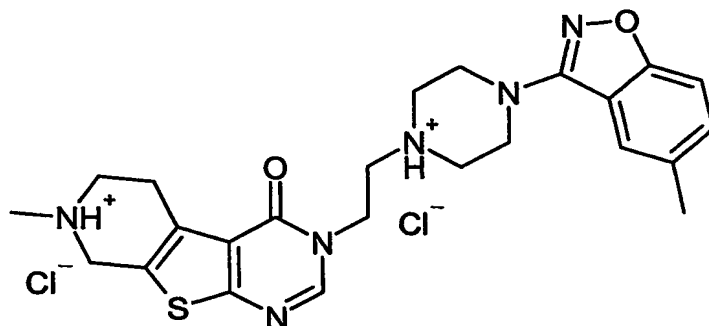
- 25 3-{2-[4-(1*H*-Benzimidazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 227-229°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 450.

5 Beispiel 9:

7-Methyl-3-{2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-ium-1-yl]ethyl}-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-iumdichlorid

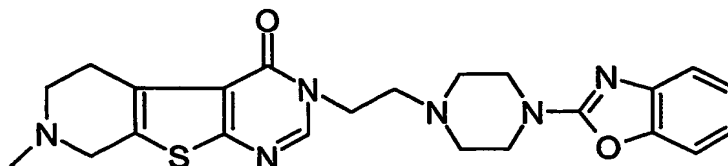


- 10 3-(2-Chloroethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one (2,5 g, 8,81 mol; Herstellung: Beispiel A3) wurde zusammen mit 3-Piperazin-1-yl-5-methyl-1,2-benzisoxazol (2,49 g, 11,45 mmol), Diisopropylethylamin (15,4 ml, 88,1 mmol), Natriumbromid (4,53 g, 44,05 mmol) und N-Methyl-2-pyrrolidon (40ml) 4 Tage bei 70°C gerührt. Nach Abkühlen wurden im Hochvakuum N-Methyl-2-pyrrolidon und
- 15 überschüssiges Diisopropylethylamin entfernt, der Rückstand wurde in Wasser gegeben, die wässrige Phase wurde mehrfach mit Essigester extrahiert, und die organischen Phasen wurden mit Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum einrotiert. Das stark verunreinigte Rohprodukt wurde über Kieselgel chromatographiert (Elutionsmittel: Methylenchlorid mit langsam steigendem
- 20 Methanolanteil (0-50%)). Dabei wurden 0,9 g 7-Methyl-3-{2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on (Ausbeute: 22%) als Festprodukt erhalten, welches mittels etherischer Salzsäure in das entsprechende Dihydrochlorid überführt wurde.
- 25 ^{13}C -NMR (125.69 MHz, DMSO- d_6) δ : 163.1, 161.8, 159.7, 157.3, 148.6, 132.3, 131.7, 127.8, 124.3, 121.7, 120.6, 115.1, 109.7, 54.0, 50.6(2C), 50.4, 49.6, 44.7 (2C), 41.8, 40.1, 22.7, 20.5 ppm.

ESI-MS $[M+H]^+$ = 465.

Beispiel 10:

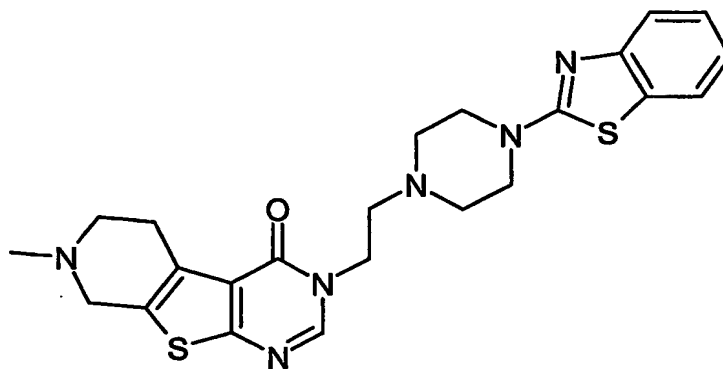
3-{2-[4-(1,3-Benzoxazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



Fp: 130-132°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 451.

10 Beispiel 11:

3-{2-[4-(1,3-Benzothiazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on

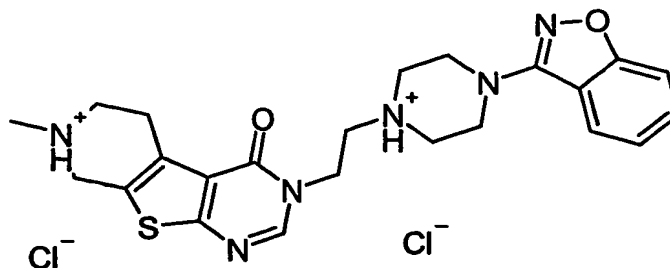


Fp: 151-153°C; ESI-MS $[M+H]^+$ = 467.

15

Beispiel 12:

3-{2-[4-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-ium-1-yl]ethyl}-7-methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-7-iumdichlorid



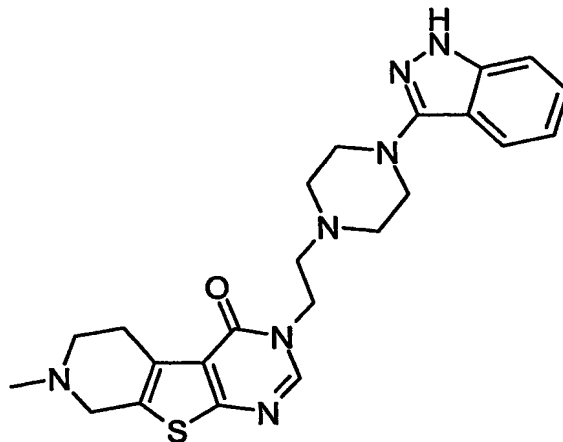
ESI-MS $[M+H]^+$ = 451.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 8.52 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.34 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 4.45 (m, 3H), 4.20 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 12H, durch Wasser überlagert) 2.95 (s, 3H).

5

Beispiel 13:

3-{2-[4-(1*H*-Indazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4(3*H*)-on



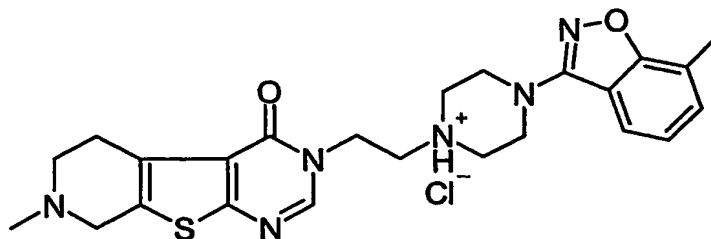
10 ESI-MS [M+H⁺] = 450.

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ: 11.96 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 7.27 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 3.35-3.25 (m, 4H, durch Wasser überlagert), 2.96 (m, 2H), 2.68-2.60 (m, 8H), 2.37 (s, 3H).

15

Beispiel 14:

4-(7-Methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-3(4*H*)-yl)ethyl]piperazin-1-iumchlorid



20

Die Titelverbindung wurde durch Umsetzung von 3-Piperazin-1-yl-7-methyl-1,2-benzisoxazol mit 3-(2-Chloroethyl)-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-*d*]pyrimidin-4-on und nachfolgender Reinigung durch Chromatographie an Kieselgel erhalten und anschließend in das entsprechende Fumarat überführt. (CH₂Cl₂/CH₃OH 0-8%) erhalten; 70mg; MS (ESI) *m/z* 465 [M+H⁺].

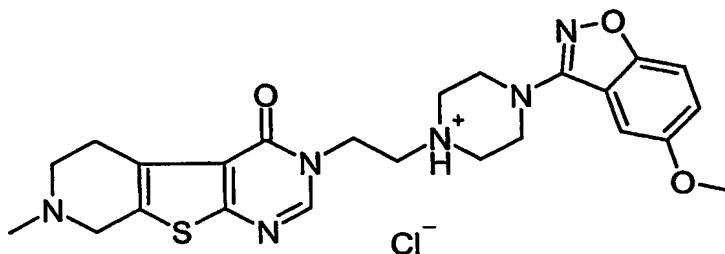
25

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 8.35 (s, 1H), 7.78 (d, 1H), 7.47 (d, 1H), 7.19 (m, 1H), 6.61 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.98 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.68 (m, 6H), 2.45 (s, 3H), 2.42 (s, 3H).

5

Beispiel 15:

4-(5-Methoxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperazin-1-iumchlorid



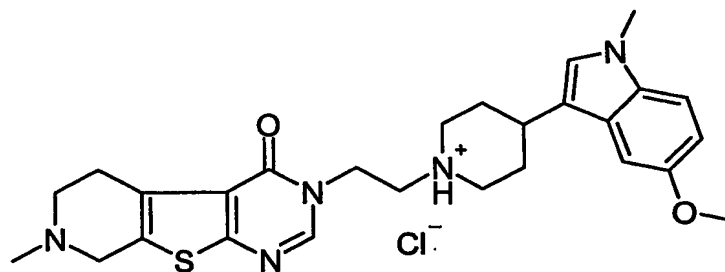
$^{13}\text{C-NMR}$ (125.76 MHz, D_2O) δ : 163.8, 160.4, 159.2, 159.0, 155.3, 148.3, 127.8, 125.1, 121.4, 120.8, 114.9, 111.3, 103.2, 56.5, 55.4, 52.0 (2C), 51.9, 51.2, 45.5 (2C), 42.6, 41.5, 22.9 ppm.

15 ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 481$.

Beispiel 16:

4-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid

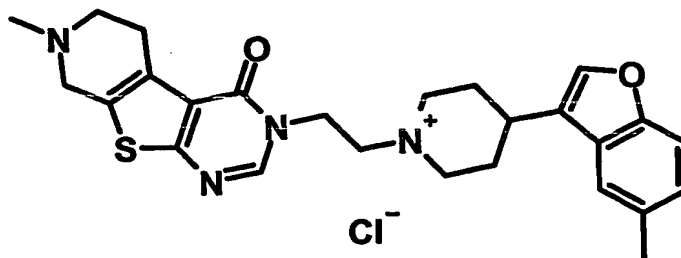
20



ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 492$.

25 Beispiel 17

4-(5-Methyl-1-benzofuran-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



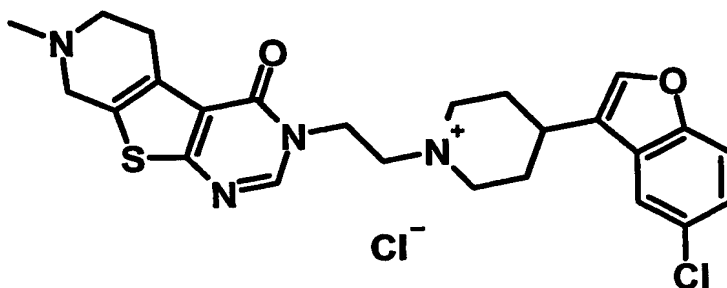
^{13}C -NMR (125.76 MHz, D_2O) δ : 163.6, 159.0, 153.3, 148.0, 141.0, 132.6, 127.5, 126.4, 125.8, 124.7, 122.4, 121.1, 119.4, 111.1, 55.0, 53.5 (2C), 51.5, 50.8, 42.1, 41.4, 29.3, 28.8 (2C), 22.5, 20.3 ppm.

5

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 483$.

Beispiel 18

4-(5-Chloro-1-benzofuran-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



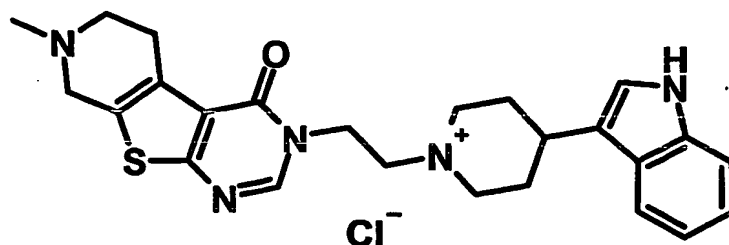
^{13}C -NMR (125.76 MHz, D_2O) δ : 163.6, 159.0, 153.4, 148.0, 142.3, 127.7, 127.5, 127.4, 124.7, 124.5, 122.4, 121.0, 119.2, 112.6, 55.0, 53.4 (2C), 51.5, 50.8, 42.2, 41.4, 29.2, 28.8 (2C), 22.5 ppm.

15

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 483$.

20 Beispiel 19:

4-(1H-Indol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



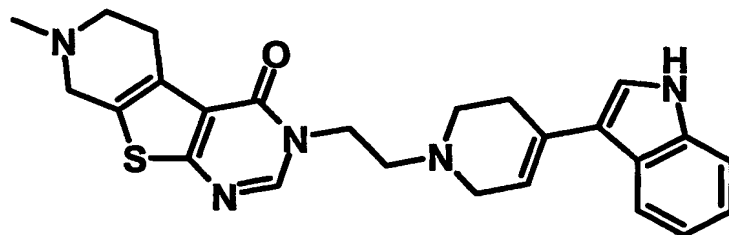
^{13}C -NMR (100,61 MHz, D_2O) δ : 163.6, 158.9, 147.9, 136.2, 127.4, 125.4, 125.0, 124.7, 122.0, 121.1, 119.1, 118.5, 117.4, 111.8, 54.9, 53.7 (2C), 51.5, 50.8, 42.2, 41.4, 30.4, 29.8 (2C), 22.5 ppm.

5

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 448$.

Beispiel 20:

3-{2-[4-(1H-Indol-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



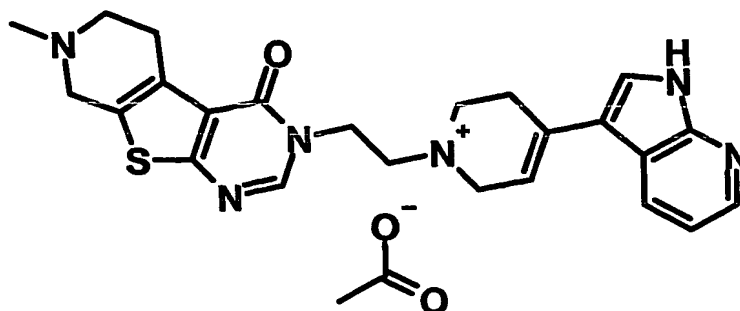
^{13}C -NMR (100,61 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 161.9, 156.9, 148.0, 136.9, 130.3, 129.7, 128.9, 124.6, 122.7, 121.3, 121.1, 120.0, 119.1, 117.4, 115.8, 111.7, 55.7, 52.9 (2C), 51.2, 48.5, 44.9, 42.6, 28.4, 25.7 ppm.

15

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 446$.

20 Beispiel 21:

1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)-1,2,3,6-tetrahydropyridiniumacetat



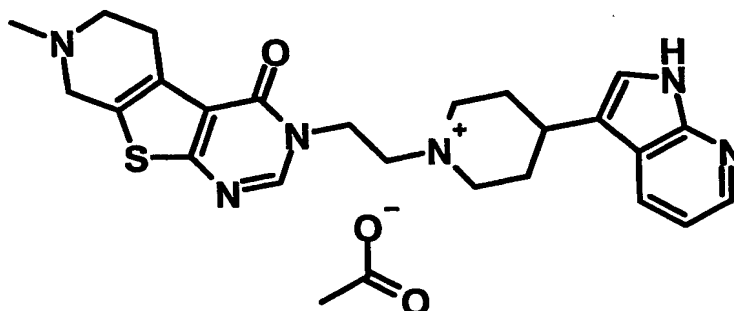
^{13}C -NMR (125,7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 162.9, 157.4, 149.0, 148.6, 142.9, 129.3, 128.1, 127.8, 124.5, 124.3, 120.7, 116.5, 115.9, 112.8 (2C), 53.7, 50.6, 50.5, 49.7, 48.6, 41.9, 40.5, 24.5, 22.9 ppm

5

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 447$.

Beispiel 22:

10 1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-(1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl)piperidiniumacetat

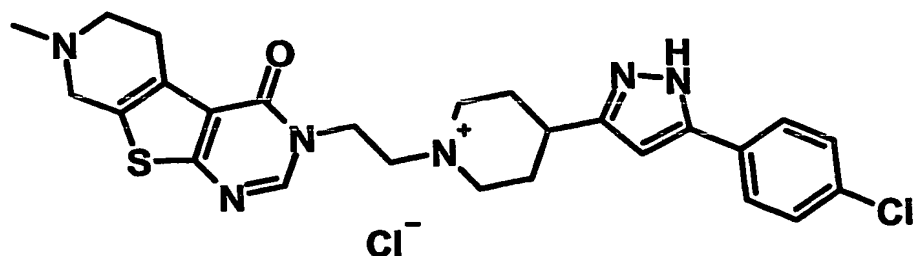


^{13}C -NMR (125,7 MHz, D_2O) δ : 164.0, 159.5, 148.4, 147.2, 142.1, 129.4, 127.9, 125.2, 122.2, 121.6, 119.6, 117.0, 115.7, 55.1, 53.7 (2C), 51.9, 51.2, 42.6, 41.9, 30.6, 29.7, 29.6, 23.0 ppm.

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 447$.

20 Beispiel 23:

4-[5-(4-Chlorophenyl)-1H-pyrazol-3-yl]-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid



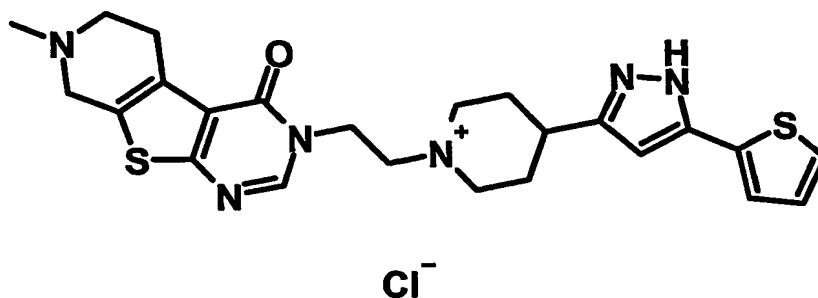
^{13}C -NMR (125,7 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ : 161.2, 155.3, 148.2, 146.7, 144.1, 130.3, 128.7, 126.9 (2C), 126.1, 125.0 (2C), 122.6, 118.9, 97.6, 52.2, 49.9 (2C), 48.3, 47.6, 39.8, 38.5, 29.2, 26.4 (2C), 20.8 ppm

5

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 509$.

Beispiel 24:

1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-[5-(2-thienyl)-1H-pyrazol-3-yl]piperidiniumchlorid



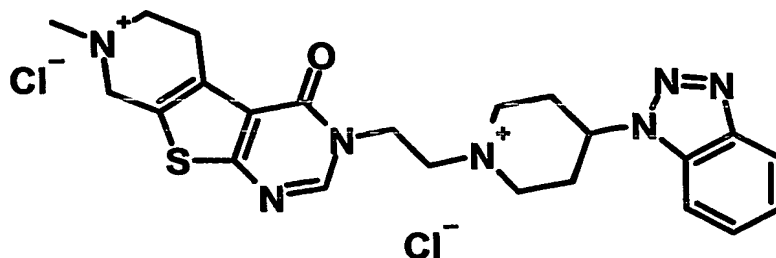
^{13}C -NMR (125,7 MHz, D_2O) δ : 166.7, 162.2, 153.1, 151.1, 146.5, 134.0, 131.3 (2C), 130.6, 129.6, 127.8, 124.3, 103.9, 58.1, 55.9, 54.5 (2C), 53.9, 45.2, 44.4, 33.7, 31.5 (2C), 25.6 ppm.

15

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 481$.

20 Beispiel 25:

3-{2-[4-(1H-1,2,3-Benzotriazol-1-yl)piperidinium-1-yl]ethyl}-7-methyl-4-oxo-3,4,5,6,7,8-hexahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-7-iumdichlorid



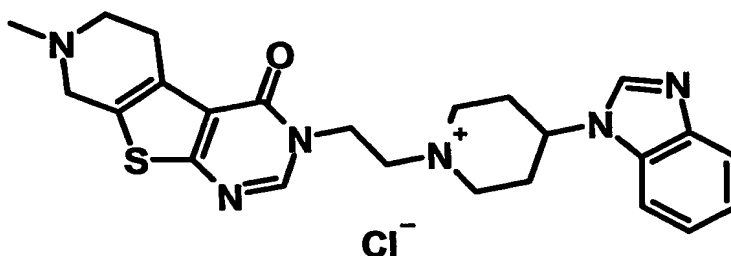
^{13}C -NMR (125,7 MHz, D_2O) δ : 163.9, 159.4, 148.4, 144.9, 132.7, 128.6, 127.9, 125.7, 122.2, 125.2, 121.5, 119.0, 110.6, 55.2, 53.1, 52.1, 51.9(2C), 51.2, 42.6, 42.0, 28.9, 22.9 ppm.

5

ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 450$.

Beispiel 26:

4-(1H-Benzimidazol-1-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperidiniumchlorid

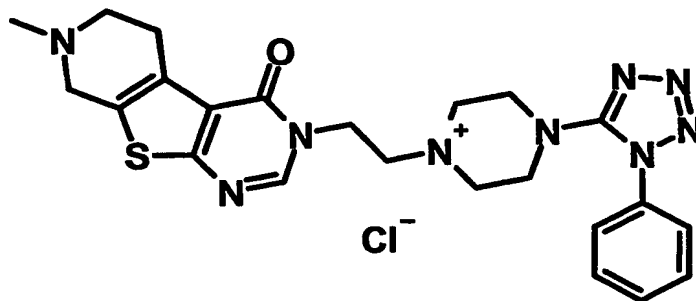


ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 449$.

15

Beispiel 27:

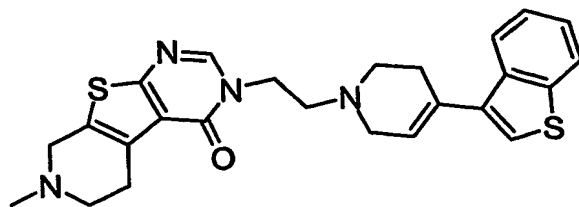
1-[2-(7-Methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-4-(1-phenyl-1H-tetrazol-5-yl)piperazin-1-iumchlorid



20 ESI-MS $[\text{M}+\text{H}^+] = 478$.

Beispiel 28:

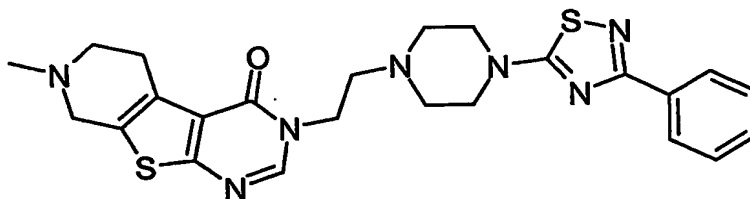
3-{2-[4-(1-Benzothien-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



5

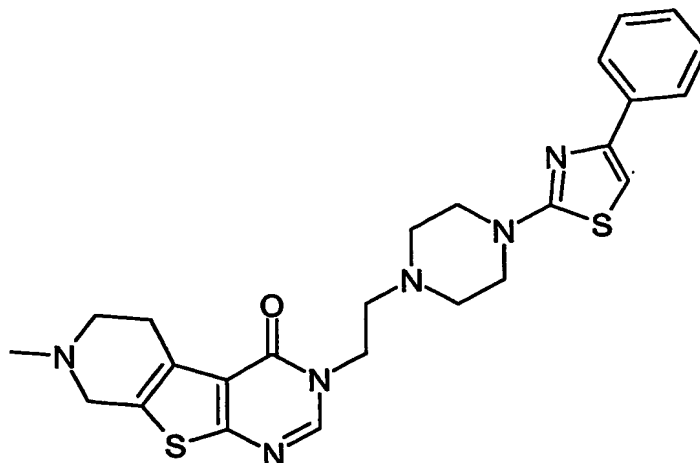
Beispiel 29:

7-Methyl-3-{2-[4-(3-phenyl-1,2,4-thiadiazol-5-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



Beispiel 30:

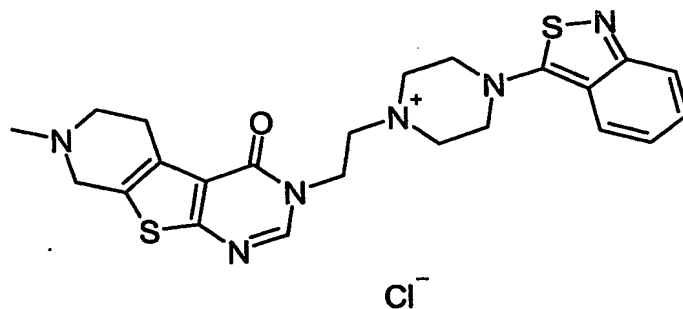
15 7-Methyl-3-{2-[4-(4-phenyl-1,3-thiazol-2-yl)piperazin-1-yl]ethyl}-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



20

Beispiel 31:

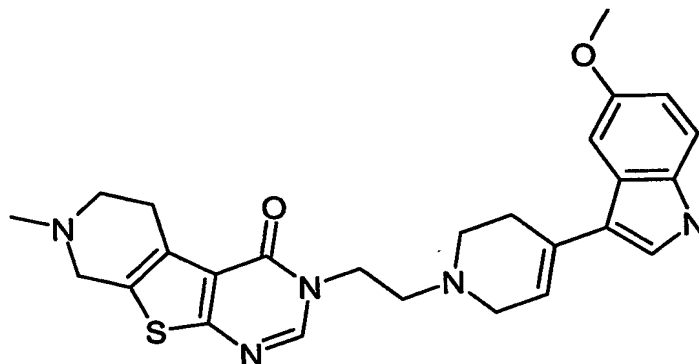
4-(2,1-Benzisothiazol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]piperazin-1-iumchlorid



5

Beispiel 32:

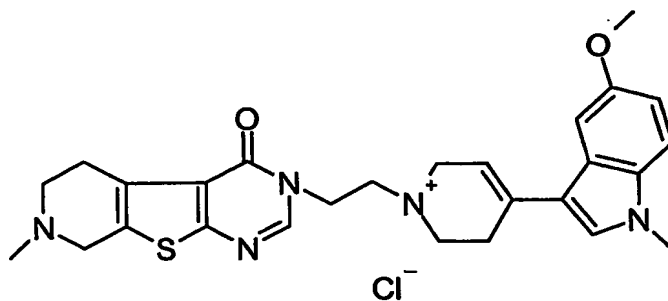
3-{2-[4-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-3,6-dihydropyridin-1(2H)-yl]ethyl}-7-methyl-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-one



10

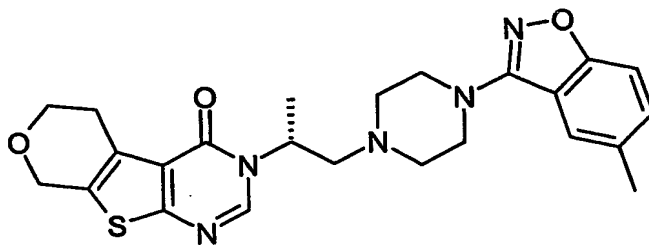
Beispiel 33:

4-(5-Methoxy-1-methyl-1H-indol-3-yl)-1-[2-(7-methyl-4-oxo-5,6,7,8-tetrahydropyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-3(4H)-yl)ethyl]-1,2,3,6-tetrahydropyrimidiniumchlorid



Beispiel 34:

3-((1R)-1-methyl-2-[4-(5-methyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)piperazin-1-yl]ethyl)-3,5,6,8-tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on



5

ESI-MS $[M+H^+] = 466$.

Rezeptorbindungsstudien

Membranpräparation

HEK293-Zellen, die 5-HT_{1A}- oder 5-HT_{1B}-Rezeptoren exprimierten, wurden in 10 % fötales Rinderserum enthaltendem RPMI 1640 (Life Technologies, Eggenstein, Deutschland) kultiviert. Sämtliche Kulturmedien wurden mit 2 mM L-Glutamin und 400 mg/l Geneticin G418 (Life Technologies) supplementiert. Die Zellen wurden in einer Feuchtatmosphäre mit 6 % CO₂ bei 37 °C angezogen und mit einem 0,0004 % EDTA, 0,02 % EGTA, 2,68 mM KCl, 1,47 mM KH₂PO₄, 6,46 mM Na₂HPO₄ und 136,9 mM NaCl enthaltenden Puffer (pH 7,4) abgelöst. Die eingesammelten Zellen wurden einmal mit kalter Phosphat-gepufferter Dulbecco-Kochsalzlösung (PBS) gewaschen, zentrifugiert (200 xg; 10 Minuten) und auf eine Zelldichte von 10⁸-Zellen pro Kryovial eingestellt. Nach erneuter Zentrifugation wurden die Pellets in 1 ml eiskaltem Lösepuffer (5mM Tris/HCl (pH 7,4), 10 % Glycerin) resuspendiert und 30 Minuten bei 4 °C inkubiert. Anschließend wurde die Suspension bei 900 xg 10 Minuten zentrifugiert, die Überstände wurden abgenommen, und die Pellets wurden in flüssigem Stickstoff bis zum Gebrauch aufbewahrt.

Bindungsexperimente

Zunächst berechnete man die Affinitäten der Radioliganden (³H)-8-OH-DPAT für 5-HT_{1A}-Rezeptoren; oder (³H)-5-CT für 5-HT_{1B}-Rezeptoren) aus Sättigungskurven, wobei man für jede Testkonzentration Dreifachbestimmungen hinsichtlich der spezifische und der unspezifische Bindung durchführte. Jede Probe setzte sich aus 50 µg Zellproteine der jeweiligen Membranpräparation, dem Radioligand mit oder ohne kompetitiver Verbindung (5-HT) bei einem Gesamtvolumen von 0,5 ml zusammen. Es wurde ein Puffer

verwendet, der aus 50 mM Tris/HCl (pH 7,4) und 5 mM CaCl_2 bestand. Es wurde 9 Minuten bei 22 °C inkubiert.

- 5 Für Ki-Bestimmungen wurden die Testverbindungen in Verdrängungsexperimenten gegen eine festgelegte Konzentration von Radioligand ((0,2 nM (^3H)-8-OH-DPAT; oder 0,2 nM (^3H)-5-CT) dreimal titriert. Die übrigen Testbedingungen entsprachen den für die Sättigungsexperimente beschriebenen. Für jeden experimentelle Reihe von wurde die gesamte und die unspezifische Bindung (10 μM 5-HT als Kompetitor für 5-HT_{1A} und 100 μM für 5-HT_{1B}) bestimmt.

10

Die Inkubation zur Bindung und Verdrängung wurde beendet, indem man die Proben über Glasfaserfilter (GF/B) mit einem Skatron-Zellsammler 7200 (Zinsser, Frankfurt, Deutschland) filtrierte und wusch. Die Probenfilter wurden in 5 ml Scintillator (Ultima Gold XR) enthaltende Scintillationsgläschen überführt und 1 Stunde bewegt, und anschließend in einem Flüssigkeitsscintillationszähler gemessen. Sättigungs- und Kompetitionskurven wurden mit Hilfe eines Computerprogramms berechnet, das auf LIGAND (Mundson, PJ und Reodbard, D; Anal. Biochem. 107, 220 (1980)) basierte.

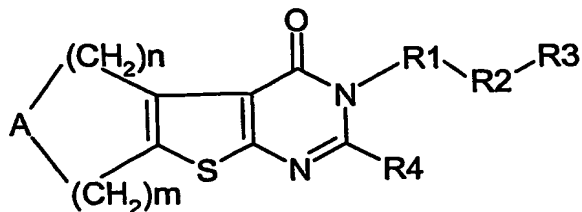
Folgende Bindungsaffinitäten wurden bestimmt:

20

Beispiel	Ki 5HT _{1A} [nM]	Ki 5HT _{1B} [nM]
4	1,4	0,9
9	6,2	4,5
13	11,5	3,5
15	13,7	7,9
16	1,3	2,3
20	1,2	1,0
21	14,6	1,0
22	17,0	2,7
24	98,3	286,1
28	1,3	2,0
31	42,7	24,3
32	0,5	0,6

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I)



worin

A für O, S, SO, NR₅ oder CH₂ steht;

R₅ für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl, Acyl oder Alkoxycarbonyl steht;

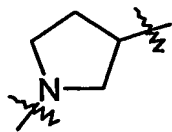
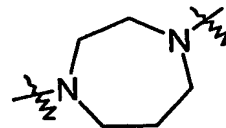
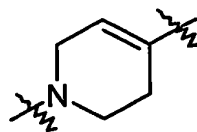
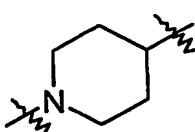
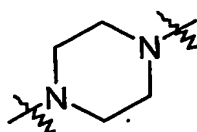
R₄ für H oder Methyl steht;

n 1 oder 2 bedeutet;

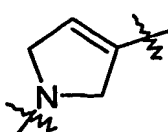
m 1 oder 2 bedeutet;

R₁ für C₁₋₈-Alkylen steht;

R₂ für eine Gruppe der Formel



oder



steht;

R₃ für 5-gliedriges Heteroaryl steht, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann, wobei das Heteroaryl und gegebenenfalls der

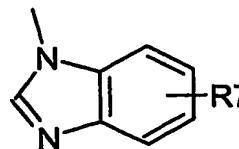
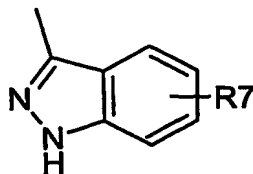
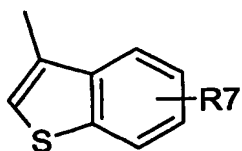
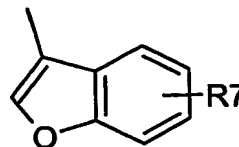
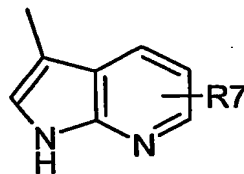
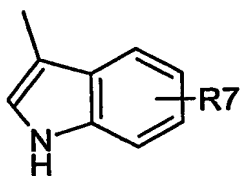
kondensierte Aryl- oder Heteroarylrest 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen können, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂ und -NH(R₆) ausgewählte Substituenten tragen können; und die Reste

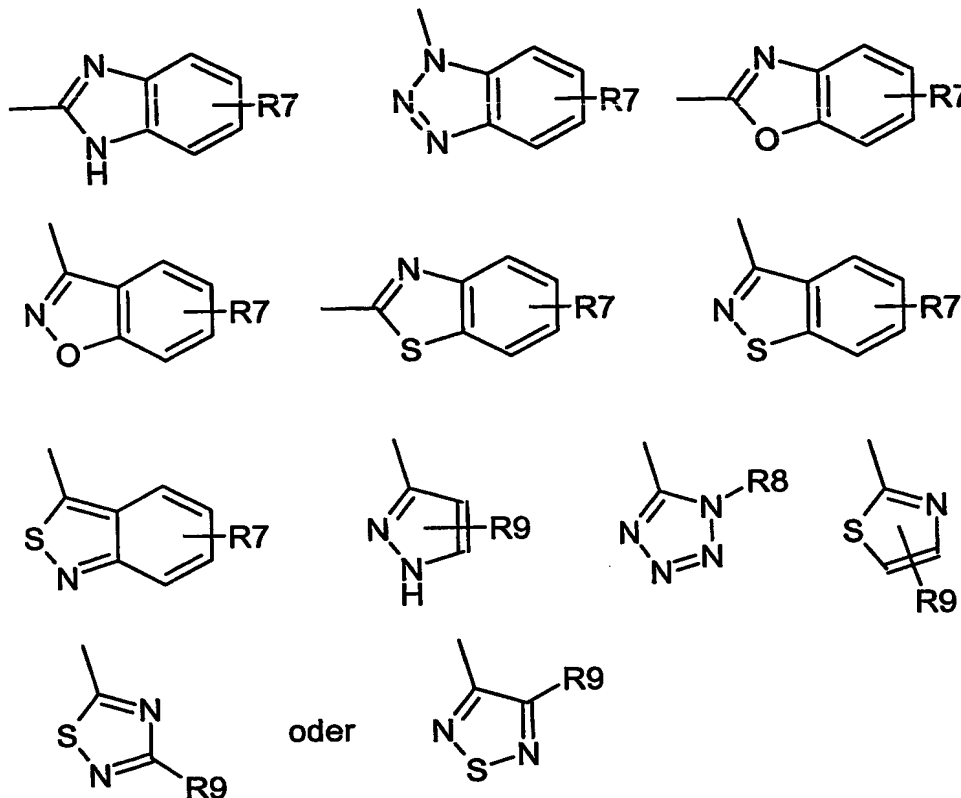
R₆ unabhängig voneinander für C₁₋₅-Alkyl stehen,

sowie physiologisch verträgliche Salze davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ für 1H-Indol-3-yl, 1H-Pyrrolo[2,3-b]pyridin-3-yl, 1-Benzofuran-3-yl, 1-Benzothien-3-yl, 1H-Indazol-3-yl, 1H-Benzimidazol-1-yl, 1H-Benzimidazol-2-yl, 1H-Benzotriazol-1-yl, 1,3-Benzoxazol-2-yl, 1,2-Benzisoxazol-3-yl, 1,3-Benzothiazol-2-yl, 1,2-Benzisothiazol-3-yl, Pyrazol-3-yl, 1H-Tetrazol-5-yl, 1,3-Thiazol-2-yl oder 1,2,4-Thiadiazol-5-yl steht, das 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, Halogen, CN, SCH₃, Trifluormethyl, Hydroxy, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH(C₁₋₅-Alkyl), -NH₂, Aryl-, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen kann, wobei die Substituenten Aryl-, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, Halogen, CN, SCH₃, Trifluormethyl, Hydroxy, -N(C₁₋₅-Alkyl)₂, -NH(C₁₋₅-Alkyl) oder -NH₂ ausgewählte Substituenten tragen können.

3. Verbindung nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass R₃ für einen Rest der Formel





steht, worin

5

R7 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ oder -NH(R6) steht; und

R8 für H, C₁₋₅-Alkyl, Aryl, Aralkyl und Heteroaryl steht;

10

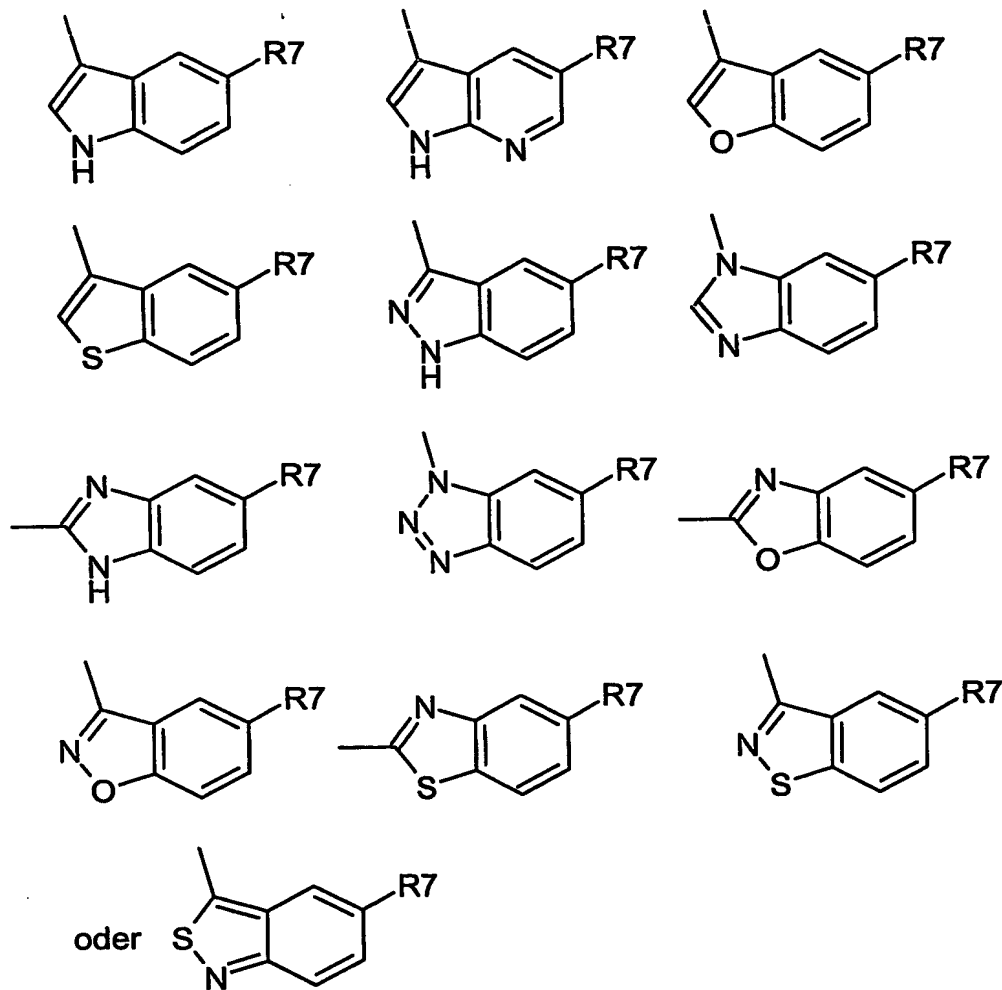
R9 für H, C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂, -NH(R6), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl steht, wobei Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy oder Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R6)₂ und -NH(R6) ausgewählte Substituenten tragen können; und die Reste

15

R6 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung besitzen.

20

4. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R3 für einen Rest der Formel



5

steht, worin R7 wie in Anspruch 3 definiert ist.

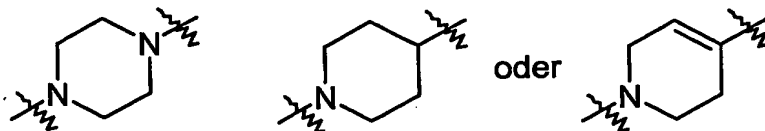
5. Verbindung nach Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass R3 für einen Rest der Formel



10

steht, wobei R8 und R9 wie in Anspruch 3 definiert sind.

6. Verbindung nach Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass R7 für H, C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Halogen, vorzugsweise Chlor, oder Halogen-C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Trifluormethyl, steht.
- 5 7. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R8 für C₁₋₅-Alkyl, vorzugsweise Methyl, Ethyl oder Isopropyl oder Aryl, vorzugsweise Phenyl, steht.
8. Verbindung nach Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, dass R9 für C₁₋₅-Alkoxy, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy oder Isopropoxy, Aryl, vorzugsweise Phenyl, das substituiert sein kann, z.B. mit Chlor, oder Heteroaryl, z.B. 2-Thienyl, steht.
- 10 9. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass A für O, S oder NR₅ steht, wobei R₅ wie in Anspruch 1 definiert und vorzugsweise H oder Methyl ist.
10. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R₄ Wasserstoff ist.
11. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass n = 2 und m = 1 oder n = 1 und m = 2 ist.
- 20 12. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R₁ Eth-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, Prop-1,2-ylen, 2-Methyl-prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen oder But-1,3-ylen ist.
- 25 13. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass R₂ für eine Gruppe der Formel



steht.

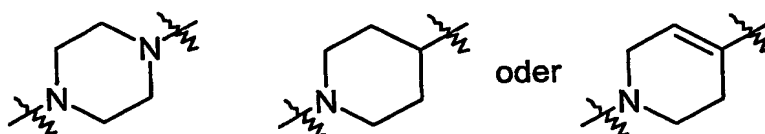
14. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass

R4 Wasserstoff ist;

5 n, m 2, 1 oder 1, 2 sind;

R1 Eth-1,2-ylen, Prop-1,3-ylen, Prop-1,2-ylen, 2-Methyl-prop-1,3-ylen, But-1,2-ylen oder But-1,3-ylen ist;

10 R2 für eine Gruppe der Formel



steht; und

15

R3 wie in einem der Ansprüche 1 bis 13 definiert ist;

15. Verbindung nach Anspruch 14, nämlich

3-substituierte 5,6,7,8-Tetrahydro-pyrido[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4(3H)-on-Derivate;

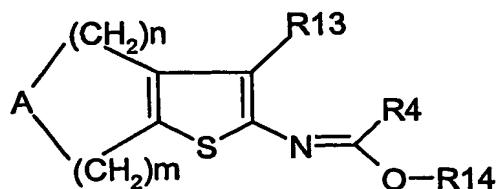
20

3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-pyrano[4',3':4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, oder

3-substituierte 3,5,6,8-Tetrahydro-4H-thiopyrano[4',3';4,5]thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate.

16. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15,

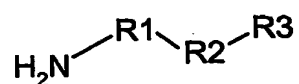
a) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



30

worin A, n, m und R4 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen; R13 für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R14 für C₁₋₃-Alkyl steht,

mit einem primären Amin der Formel (III)

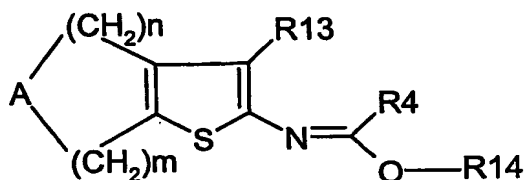


5

worin R₁, R₂ und R₃ eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen, sowie Gewinnung und gegebenenfalls Überführung der resultierenden Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salz davon, oder

10

b1) durch Umsetzung einer Verbindung der Formel (II)



15

worin A, n, m und R₄ eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen; R₁₃ für CN oder C₁₋₃-Alkyl-O-CO- steht und R₁₄ für C₁₋₃-Alkyl steht,

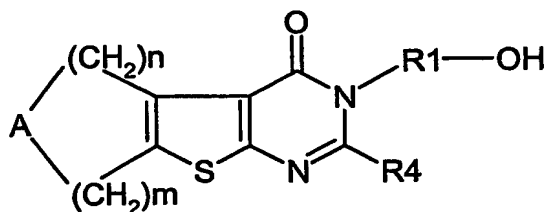
mit einem primären Amin der Formel (IV)



20

worin R₁ eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzt;

b2) Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (V)



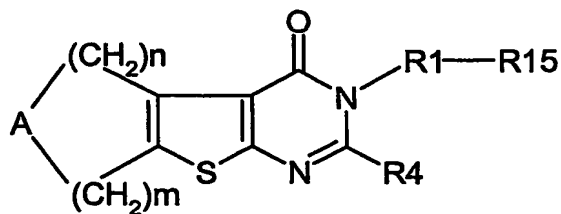
25

worin A, n, m, R₄ und R₁ eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen,

30

mit einem Halogenierungsmittel wie Thionylchlorid; und

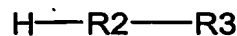
b3) Umsetzung der resultierenden Verbindung der Formel (VI)



5

worin A, n, m, R4 und R1 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen und R15 für Halogen steht,

mit einem sekundären Amin der Formel (VII)



worin R2 und R3 eine der in Anspruch 1 angegebenen Bedeutung besitzen,

15

sowie Gewinnung und gegebenenfalls Überführung der resultierenden Verbindung in ein physiologisch verträgliches Salze davon.

17. Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur therapeutischen Anwendung.

20

18. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend wenigstens eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 und physiologisch akzeptable Hilfsmittel.

19. Verwendung einer Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 zur Herstellung eines Mittels zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems.

25

20. Verwendung nach 19, dadurch gekennzeichnet, dass die Erkrankung des zentralen Nervensystems eine neuropsychiatrische Erkrankung, insbesondere eine Depression, ist.

30

Zusammenfassung

3-Substituierte 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, ihre Herstellung und Verwendung

5

Die Erfindung betrifft 3,4-Dihydro-thieno[2,3-d]pyrimidin-4-on-Derivate, die in 3-Position mit 5-gliedrigem Heteroaryl substituierte sind, das mit einem Aryl- oder Heteroarylrest kondensiert sein kann, wobei das Heteroaryl und gegebenenfalls der kondensierte Aryl- oder Heteroarylrest 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂, -NH(R₆), Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl ausgewählte Substituenten tragen können, wobei die Substituenten Aryl, Aryloxy, Aralkyl, Aralkyloxy und Heteroaryl 1, 2 oder 3 unabhängig voneinander unter C₁₋₅-Alkyl, C₁₋₅-Alkoxy, C₁₋₅-Alkylthio, Halogen, CN, Halogen-C₁₋₅-alkyl, Halogen-C₁₋₅-alkoxy, Hydroxy, -NH₂, -N(R₆)₂ und -NH(R₆) ausgewählte Substituenten tragen können.

Die Herstellung und Verwendung dieser Derivate, insbesondere zu therapeutischen Zwecken, z.B. bei der Behandlung von Depressionen, werden ebenfalls beschrieben.

20